UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 46

A PROPOS DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES PROLONGÉES

THÈSE pour le DOCTORAT en MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1960

PAR

LAURENT ARMEL SIOUSSARAM

Diplomé d'Hydrologie

MEMBRES DU JURY.....

M. SOREL	*Président*
MM. GADRAT	
J. LAPORTE	*Assesseurs*
BARDIER	
PASQUIÉ	*Suppléant*

ALBI. — Imprimerie des Orphelins-Apprentis — 1960

SIOUSSARAM (Laurent Armel)

A propos des Hépatites ictérigènes prolongées.

Thèse Doctorat Médecine, Toulouse, 1960, N° 46.

Albi, Impr. des Orphelins-Apprentis, 1960, in-8°, 76 pages.

SIOUSSARAM (Laurent Armel)

A propos des Hépatites ictérigènes prolongées.

Thèse Doctorat Médecine, Toulouse, 1960, N° 46.

Albi, Impr. des Orphelins-Apprentis, 1960, in-8°, 76 pages.

SIOUSSARAM (Laurent Armel)

A propos des Hépatites ictérigènes prolongées.

Thèse Doctorat Médecine, Toulouse, 1960, N° 46.

Albi, Impr. des Orphelins-Apprentis, 1960, in-8°, 76 pages.

SIOUSSARAM (Laurent Armel)

A propos des Hépatites ictérigènes prolongées.

Thèse Doctorat Médecine, Toulouse, 1960, N° 46.

Albi, Impr. des Orphelins-Apprentis, 1960, in-8°, 76 pages.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEYDEN

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 46

A PROPOS DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES PROLONGÉES

THÈSE pour le DOCTORAT en MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1960

PAR

LAURENT ARMEL SIOUSSARAM

Diplomé d'Hydrologie

MEMBRES DU JURY.....

M. SOREL	*Président*
MM. GADRAT	*Assesseurs*
J. LAPORTE	
BARDIER	
PASQUIÉ	*Suppléant*

ALBI. — Imprimerie des Orphelins-Apprentis — 1960

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
ASSESSEUR ..... M. BRUSTIER
Doyens honoraires :
MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE

Professeurs honoraires :
MM. VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	N...
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	RISER
Clinique obstétricale	GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Accouchement et Obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES

	MM.
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-Radiologie	MARQUES
Embryologie	BROUSSY
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Médecine sociale	BOUNHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	RIEUNAU
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie	SOULA
Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	GERAUD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Pathologie médicale	LAPORTE (J.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie	Mme ENJALBERT
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Chimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie	PLANEL
Physiologie	MONTASTRUC
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Parasitologie	RUFFIE (J.)

AGREGES

Pathologie médicale	DARDENNE
	MONNIER
	RIBAUT
	DELAUDE
	CALAZEL
Pathologie chirurgicale	ENJALBERT
	FICAT
	PASQUIE
	SOUQUET
Médecine légale et du travail	GREZES-RUEF
Obstétrique	N...
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pédiatrie et Puériculture	BARDIER
Rhumatologie	RUFFIE (R.)
Stomatologie	CADENAT (H.)
Urologie	LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	BRUSTIER
Pharmacie	CAUJOLLE
Histoire naturelle	DELAS
Matière médicale	VINCENT
Chimie pharmaceutique	BLANC

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Sciences naturelles	Mme DULUCQ-MATHOU
Pharmacie	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appliquées (Toxicologie)	BOURBON
Sciences naturelles	Mlle MEYNIER — ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences naturelles	BREUILLAUD
Sciences physiques	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF : Secrétaire principal : ROCHE — Secrétaire : Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Qui se sont sacrifiés pour moi ; c'est à leurs conseils, à leur amour, que je dois la réalisation de ce modeste travail. Qu'ils trouvent ici un témoignage bien sincère de mon inaltérable affection et de ma profonde gratitude !

A MA FEMME, MA PETITE HÉLÈNE

Qui m'a aidé dans l'élaboration de ce travail.
Je lui témoigne ici mon indéfectible amour.

A MON FILS JEAN

Il est toute notre joie ! Qu'il grandisse en sagesse et en intelligence !

A MES SŒURS

Elles m'ont beaucoup encouragé et aidé pendant mes études. Qu'elles soient assurées de ma vive reconnaissance !

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE,
LE DOCTEUR RENÉ MOUTOU

Qui a laissé de très bons souvenirs à Toulouse, dont la compétence et la conscience professionnelle, le dévoûment et l'abnégation resteront pour moi les principes indispensables à ma future carrière.

A TOUS MES PARENTS ET MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

ET A TOUS LES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale et de Puériculture

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance et nous fait le très grand honneur de présider notre thèse. Qu'il veuille bien trouver ici nos sincères remercîments et notre plus profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BARDIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PASQUIE

Professeur Agrégé de Pathologie Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux

Ils ont bien voulu juger notre travail et honorer notre jury de thèse de leur présence. Nous les remercions bien vivement et leur assurons notre respect et notre déférente gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR XAVIER FLOUTARD

Médecin Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier d'Albi

Qui nous a suggéré ce travail et conseillé dans sa réalisation. Il nous a toujours reçu avec amabilité et grande bienveillance. Sa compétence, son dévoûment et sa conscience professionnelle ont fait notre admiration. Qu'il trouve ici l'expression de notre très bon souvenir et de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A TOUS NOS CHEFS DE SERVICE
DU CENTRE HOSPITALIER D'ALBI

INTRODUCTION

L'hépatite ictérigène prolongée est une hépatite banale qui ne guérit pas dans les délais prévus. En général, on fixe de façon arbitraire entre la troisième et la quatrième semaine le délai à partir duquel l'évolution d'une hépatite peut être considérée comme prolongée. Elle est considérée comme une forme clinique cependant bien définie de l'ictère catarrhal bénin. Quoique rare à l'heure actuelle, elle mérite cependant d'être bien connue, car le diagnostic posé permet l'application d'une thérapeutique efficace et évite les fâcheuses évolutions :

1° Soit vers l'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie ou maladie de Rokitanski et Frerichs.

2° Soit vers la chronicité réalisant la cirrhose méta-ictérique de Chabrol.

L'apparition de quelques cas d'hépatite ictérigène prolongée dans la région du Tarn, dont un typique hospitalisé dans le service de Pédiâtrie d'Albi, ayant guéri sous l'influence d'une thérapeutique appropriée (corticoïdes et Auxinutril), nous détermina à faire une mise au point sur ce sujet.

C'est en Europe Centrale et Septentrionale que les auteurs allemands et scandinaves, Niemayer et Frerichs, décrivirent, dans la première moitié du XIX^{e} siècle, les premiers cas d'ictère catarrhal à évolution prolongée au-delà de sa durée habituelle.

Niemayer signalait dans ses publications l'aspect des malades qui restaient ictériques durant des mois entiers, avec tous les signes cliniques et surtout un gros foie.

Tandis que Frerichs signalait l'évolution favorable deux ou trois mois après un traitement classique ; « la bile reprenait son cours normal et le malade guérissait. »

En France, c'est Dieulafoy, en 1888 qui, le premier, a laissé une description demeurée classique. Il donne dans son *Traité de Pathologie interne* (Tome II, p. 334) les principaux traits de cette forme clinique alors « curieuse » :

« L'ictère, d'apparence banal, ne guérit pas à la date prévue, les semaines passent, parfois des mois, le malade maigrit, le foie reste gros, l'idée naît d'un cancer pancréatique possible ou d'un ictère rétentionnel et cependant, après un traitement continu, vers le troisième mois, la jaunisse rétrocède et le malade guérit complètement », si bien que la dénomination d'ictère catarrhal chronique fit place à celle *d'ictère catarrhal prolongé.*

A l'appui de cette opinion, Dieulafoy publia plusieurs observations de malades guéris après plusieurs mois de maladie (*Semaine médicale*, juillet 1888. *Mercredi Médical*, février 1890).

D'ailleurs, il guida son élève, Mademoiselle Herzenstein, dans ses travaux pour une thèse sur « Les ictères catarrhaux prolongés. »

D'autres auteurs se contentèrent de citer l'ictère catarrhal prolongé parmi les formes cliniques de l'ictère catarrhal bénin ; certains même la nièrent ou bien la confondirent avec l'ictère à rechute.

Mais les différentes guerres de 1914-1918 et 1939-1945, avec l'apparition de nouvelles épidémies d'ictère catarrhal où l'on observait des formes prolongées, principalement en Europe Centrale, les progrès des techniques d'examens : paraclinique ; en particulier les tests biologiques et chirurgicaux, ont permis de remanier profondément la question par le passage à l'arrière-plan des ictères syphilitiques et la description des ictères malformatifs.

Citons quelques étapes :

— En 1917-18 : Garnier et Reilly, Costa et Troisier, signalaient des cas d'ictères aggravés.

— En 1920 : Chabrol et Dumont décrivaient des cas d'ictères de durée anormale par rapport aux formes communes.

— En 1928 : Fiessinger et Toupet précisaient les indications opératoires des formes prolongées.

— En 1930 : Chabrol en France et Rossle publiaient des cas d'hépatites prolongées évoluant vers la cirrhose méta-ictérique.

— La même année, Bergstrand en Suède, observait l'aggravation de l'hépatite évoluant vers l'atrophie jaune aiguë du foie.

— 1937 : En Suisse, Alphonse et Junet (1946) signalaient des cas d'atrophie jaune aiguë du foie.

— En 1934, Chiray, Albot et Bosquet établirent une classification des différentes formes d'hépatites ictérigènes prolongées (la forme prolongée typique, la forme pseudo-cancéreuse, la forme pseudo-cirrhotique et la forme rétentionnelle).

— En 1939, Caroli, Lavergne et Bose étudiaient la cause des hémorragies survenues au cours de l'ictère catarrhal prolongé et remarquaient une chute profonde de Prothrombinémie.

— En 1940, la découverte par Landsteiner et Wiener du facteur Rh permit d'individualiser les ictères par iso-immunisation fœto-maternelle et de leur opposer une thérapeutique efficace.

— En 1942, Chabrol, Sailet et Tetreau publiaient des cas de guérisons d'ictères à rechutes prolongées (de 1 à 3 mois) avec hépatomégalie et splénomégalie.

Et plus récemment la preuve a été apportée de la fréquence avec laquelle est observée, particulièrement au cours de la période néonatale, à côté de l'ictère infectieux, l'hépatite à virus, qui soulève, avec l'ictère malformatif, de difficiles problèmes de diagnostic et d'attitude thérapeutique.

— En 1952, l'introduction de la corticothérapie par Gelin et Osmon dans les affections hépatiques, révolutionna le pronostic des hépatites.

— En 1960, Cachin M. et Pergola F. firent une étude critique récente des différentes étapes du diagnostic des ictères prolongés.

A travers tous ces travaux, nous chercherons à faire une synthèse, à discuter les diagnostics clinique, étiologique, pathogénique, anatomo-pathologique et surtout différentiel — qui jadis conduisait à des interventions souvent dangereuses — et principalement la thérapeutique qui, appliquée correctement, conduit à la guérison.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CLINIQUE

L'hépatite ictérigène prolongée ne diffère de l'hépatite banale que par sa tendance évolutive spéciale. On lui reconnaît les mêmes causes, elle obéit à la même pathogénie : elle comporte l'intervention plus fréquente de facteurs rétentionnels dont le rôle d'ailleurs n'est le plus souvent qu'accessoire.

Les troubles intestinaux prennent une place si importante dans certains cas qu'il est permis d'y voir une des causes probables de la prolongation de l'ictère. L'anatomie pathologique est à peu près identique à celle de l'hépatite commune. Elle ne comporte que quelques variantes que nous signalerons ultérieurement dans un autre chapitre. Nous pouvons dire, en somme, qu'il n'y a pas d'opposition franche entre la forme prolongée et la forme habituelle de l'hépatite. Tout son intérêt vient de son aspect clinique typique, son évolution spéciale que nous décrirons par la suite.

En pratique, nous nous trouvons le plus souvent devant deux types de malades :

1° Le malade qu'on a suivi depuis le début de l'hépatite dont les traitements classiques s'avèrent inopérants, croyant à une forme banale, on est surpris, après deux ou trois semaines, de ne pas voir apparaître la crise urinaire tant attendue. L'ictère se prolonge... C'est le cas de notre première observation.

2° Le malade qu'on voit pour la première fois un mois et plus (deux, trois, même quatre mois) après le début de l'hépatite (le cas de la troisième observation).

De toute façon, la description est la même : telle que l'avait faite Dieulafoy (1888).

Le début est celui de l'hépatite banale après une incubation muette de 8 à 30 jours, les troubles digestifs apparaissent : nausées, vomissements, anorexie, selles décolorées, couleur mastic, avec amaigrissement léger, urines foncées brun acajou, tachant le linge, coloration, des téguments jaune franc, même foncé, conjonctives et muqueuses jaunes.

La température occupe une place importante dans la symptomatologie de l'ictère. C'est ainsi que l'interrogatoire, dans le cas des malades vus après un mois et plus, peut apporter un appoint capital lorsqu'il permet de mettre en évidence les signes indiscutables de la période pré-ictérique d'une hépatite, à savoir l'existence d'épisodes fébriles et d'allures pseudo-grippales souvent acompagnées de troubles digestifs, d'épigastralgies, de brûlures, de diarrhées, de nausées.

Caroli insiste sur la valeur formelle, en faveur du diagnostic d'hépatite, de la triade : urticaire, arthralgies, migraines, malheureusement cet ensemble symptomatique est rencontré de façon exceptionnelle.

L'interrogatoire doit s'attacher à rechercher la possibilité d'une contamination virale (transfusion, plasmathérapie), la notion d'épidémie d'ictère (notions de valeur d'orientation du diagnostic). La douleur dans l'hypocondre droit : se voit dans quelques cas d'hépatite d'allures sévères et peut poser de difficiles problèmes de diagnostic différentiel (douleurs pseudo-lithiasique, pancréatique).

Le foie est de volume normal, de même que la rate. Après un traitement classique, nous avons la surprise de ne pas observer la crise urinaire prévue au bout de deux ou trois semaines et de voir l'ictère prendre un type « rétentionnel » ou un type pseudo-cancéreux, ou un type pseudo-cirrhotique. Il persiste, avec des variations légères, l'intensité de la jaunisse et l'aspect des urines et des selles.

Le prurit, exceptionnel dans l'hépatite banale, fait son apparition, parfois il est intense et détermine des lésions de grattage (cas de l'observation n° 3). Savoir si le prurit a précédé l'ictère, car selon Caroli, c'est un signe en faveur de l'obstruction mécanique, mais il y a de nombreuses exceptions. Le prurit intense observé au cours de l'évolution de l'ictère est en faveur d'une obstruction néoplasique.

— La température est le plus souvent normale, mais

parfois, on peut voir un fébricule prolongé aux alentours de 38°.

— Les hémorragies digestives peuvent apparaître au cours de l'évolution de l'hépatite prolongée à évolution cirrhogène. Caroli, Laverne et Bose l'avaient cignalé par une chute importante du taux de la prothrombinémie : actuellement c'est un test biologique intéressant dans l'exploration des fonctions hépatiques. Un taux de prothrombine inférieur à 50 % est une contre-indication de la laparoscopie (dont nous parlerons dans l'anatomie pathologique).

— L'ictère est souvent intense et peut même prendre une coloration verdâtre très atypique — parfois il y a des altérations : des diminutions et des recrudescences.

— De légers œdèmes aux membres inférieure complètent le tableau clinique.

— L'état général est souvent mauvais, subit un fléchissement conditionné surtout par de l'asthénie profonde, de l'anorexie qui entraînent un amaigrissement important et rapide.

Les signes physiques sont d'une importance considérable et parfois décisive pour le diagnostic.

Le foie a augmenté de volume (dans toutes nos observations), Dieulafoy a été le premier à le décrire. Il est gros et ferme. Il peut avoir, dans des formes d'hépatites cirrhogènes, un aspect nodulaire bosselé, à ne pas confondre avec le cancer secondaire du foie. L'hépatomégalie des cirrhoses hypertrophiques est plus importante, en général, que le modeste gros foie d'hépatite prolongée et dans la cholostase extra-hépatique. La vésicule n'est pas palpable, il n'existe pas de signe de Murphy.

La splénomégalie est un signe constant (retrouvé dans nos observations). Il convient de la rechercher avec soin dans l'hépatite pour déceler une évolution cirrhogène. Il ne faut pas la confondre avec une splénomégalie de cirrhose biliaire primitive cholangiolitique, ou d'ictère par obstruction des voies biliaires extra-hépatiques (cas assez rare) ou d'un cancer du pancréas ou une pancréatique comprimant la veine splénique.

Il y a des cas exceptionnels où l'on ne met pas en évidence, ni gros foie, ni grosse rate, où l'interrogatoire ne

révèle aucun symptôme valable, c'est dans ces cas difficiles que le diagnostic repose essentiellement entre une hépatite ictérigène prolongée et un ictère cancéreux, c'est dans ces cas que l'exploration paraclinique prend toute son importance.

Nous devons insister sur les troubles dyspeptiques du début qui peuvent persister très longtemps et que nous retrouvons dans nos observations : nausées, parfois vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, et aussi alternances de selles colorées et de selles décolorées « couleur mastic ». Dieulafoy signalait dans ses observations des malades qui avaient deux selles — « il remarquait une selle dans la nuit qui était colorée et une dans la journée, décolorée » — nous n'avons pas eu l'occasion de les constater, mais l'alternance des décolorations et des colorations des matières est souvent retrouvée.

Examens paracliniques

Les examens paracliniques prennent de plus en plus une place importante dans l'établissement du diagnostic. Avec les progrès des différentes techniques, la précision des différents appareils, la préparation des malades, on arrive actuellement à faire un diagnostic assez précis.

Passons-les en revue :

— *La radiographie :* a un intérêt mineur, mais permet d'éliminer une affection pancréatique avec un examen gastro-duodénal et des images calculeuses de l'ictère rétentionnel d'origine lithiasique.

— La cholangiographie n'est pas toujours inoffensive et n'a pas sa place dans les hépatites.

— *Les examens biologiques* sont importants et parfois décisifs. Cependant, l'exploration fonctionnelle du foie a ses limites et ses pièges, et ses résultats doivent être toujours confrontés avec ceux de la clinique.

— *Les tests de floculations :* Mac Lagan, Hanger, Gros, Kunkel sont franchement positifs dans l'hépatite, surtout dans la forme cholostatique (comme dans nos observations). Toutefois, il y a certaines hépatites où les tests de floculations peuvent être négatifs, ce qui ne signifie pas qu'il s'agit d'ictère par obstruction.

— *L'électrophorèse* montre des alpha-globulines normales au abaissées, des beta-glubolunes souvent basses, des gamma-globulines élevées.

— *Le cholestérol total* est normal ou bas (au-dessous de 1,50 g), le rapport d'estérification peut être abaissé et c'est un signe fidèle d'hépatite.

— Les Phosphatases sont normales ou modérément élevées dans les hépatites prolongées.

La cholalémie reste normale ou basse.

L'urobilinogène urinaire est augmenté. Le stercobilinogène fécal est normal ou modérément abaissé.

La galactosurie provoquée est franchement positive (dans toutes nos observations).

L'épreuve d'élimination de la B.S.P. dans la bile est normale (retrouvée dans nos observations) et dans sa forme classique ne permet pas la différenciation entre les différents types d'ictères. Par contre, l'étude des pentes d'élimination (selon la technique de Nys-Caroli) est intéressante ; dans les hépatites ictérigènes prolongées, la pente P2 est modérément perturbée.

La sidéremie est franchement élevée, tandis que la cuprémie est normale.

Enfin, les transaminases sont franchement élevées. A ce propos, bien que nous ne les ayons pas recherchées dans nos observations à cause de difficultés d'installations de nos laboratoires. Toutefois, une étude de Kove et Strave nous permet d'ajouter quelques notes là-dessus.

Les transaminases sont des enzymes capables de transférer un groupement aminé d'un acide aminé sur un acide αcétonique, suivant un mécanisme reversible qui permet la formation de nouveaux acides aminés. Différents types de ces transaminases, sont connus parmi lesquelles les transaminases glutamique-oxalo-acétiques (T.A.G.O.) et les transaminases glutamique-pyruviques (T.A.G.P.). Ce sont les plus étudiées actuellement. La T.A.G.O. catalyse la formation de l'acide glutamique et oxalo-acétique à partir de l'acide aspartique et de l'acide αcétoglutarique.

Les transaminases sont présentes dans beaucoup de tissus, mais n'existent normalement qu'à un taux très faible dans le plasma. Les tissus les plus riches en T.A.G.O. sont : le cœur, le foie, les muscles striés et les reins. *La T.A.G.P. se*

trouve surtout dans le foie. Les affections entraînant la nécrose cellulaire étendue dans les organes riches en transaminases sont capables de provoquer une élévation du taux sérique de ces enzymes.

1° Chez l'adulte

Dans l'infarctus du myocarde, on a une élévation du taux sérique des transaminases qui persiste quelques jours.

— L'hémolyse également augmente de 10 à 20 fois le taux normal des transaminases.

— Dans les hépatites aiguës le taux peut passer d'une valeur de 20 à 500 fois supérieure à la normale, l'élévation est précoce et précède l'ictère de quelques jours.

Elle est à peu près proportionnelle à la gravité de la maladie. Elle est transitoire et persiste une à deux semaines. La prolongation de l'ictère ou les rechutes s'accompagnent d'une persistance ou d'une réapparition du taux élevé des transaminases sériques. On peut donc reconnaître à leur étude une certaine valeur diagnostique et pronostique.

Les valeurs admises comme normales chez l'adulte sont de 40 unités par cm3 de sérum pour la T.A.G.O.

2° Pour le nouveau-né, le nourrisson et le jeune enfant

Pour le nouveau-né : le taux normal s'élève jusqu'à 120 unités par cm3 de sérum pour la T.A.G.O. et de 90 unités au cm3 pour la T.A.G.P.

Ce taux persiste jusque vers le troisième mois (selon Strave) et diminue progressivement jusqu'à la sixième année.

C'est pour le diagnostic d'ictère du nourrisson que cette épreuve trouve son application thérapeutique la plus intéressante. Comme chez l'adulte, des taux très élevés peuvent s'observer au cours des hépatites du nourrisson au-delà de 400 unités au cm3 de sérum. Le diagnostic d'hépatite est très probable pour Kove.

En pratique, nous pensons que l'ensemble de ces explorations ne sauraient être toutes mises en œuvre dans la plupart des cas d'hépatites prolongées. Les meilleurs tests généralement préconisés sont les réactions de floculations de Mac Lagan, de Hanger et de Gros ; le cholestérol total,

les phosphatases et les transaminases. Quant au cholémogramme de Chabrol, c'est-à-dire l'étude comparée du taux de la bilirubinémie et des sels biliaires, il apporte des renseignements fort utiles à condition que le malade soit régulièrement suivi par des dosages répétés pendant tout le cours de l'évolution de la maladie.

En résumé, lorsque les tests biologiques sont tous très positifs de façon concordante, le diagnostic d'hépatite ictérigène prolongée ne souffre guère de discussion. Bien plus, la constatation d'un tel tableau après plusieurs semaines doit faire craindre une évolution fâcheuse. Certes, il peut s'agir d'une forme bénigne, avec persistance de lésions inflammatoires spontanément reversibles, mais on doit toujours se méfier d'une évolution cirrhogène. A ce point de vue, la courbe des transaminases, seul test qui témoigne de la cytolyse cellulaire, paraît le moyen le plus sûr pour suivre l'évolution. Dans ce cas cependant les enseignements de la laparoscopie et de ponctions biopsie sont plus fidèles que ceux de l'exploration fonctionnelle. Nous y reviendrons dans un chapitre ultérieur consacré à l'anatomo-pathologie.

Evolution

Malgré l'apparence clinique inquiétante, la *guérison* de l'hépatite ictérigène prolongée est habituelle, comme le témoignent nos observations, après 8 à 12 semaines et même davantage. Les matières se recolorent complètement mais progressivement, la jaunisse pâlit, mais il n'y a pas de crises urinaires franches, la diurèse n'augmente que lentement ; les divers éléments de la crise habituelle sont ici dissociés et étalés dans le temps (Chiray, Albot et Bosquet). L'hépatomégalie persistera longtemps et bien plus encore les tests d'exploration biologique, comme cela a été vérifié chez nos différents malades.

Plus souvent encore, le déjaunissement ne paraît survenir qu'à la suite d'une action de drainage médical (tubages duodénaux, répétés avec instillation de sulfate de magnésie ou d'Auxinutril), ou même d'une intervention chirurgicale (cholécystostomie) assez rare actuellement avec la thérapeutique par les corticoïdes qui semblent avoir une action heureuse dans ces formes (dans les observations II et III).

L'utilité de la thérapeutique active, soit de drainage ou de corticoïdes, ressort plus nettement si l'on tient compte de la possibilité de l'évolution vers l'atrophie lente subaiguë du foie, cas où la stase biliaire prolongée est capable de favoriser les altérations cellulaires du foie. Nous avons vu vers 1919 que les auteurs allemands (Umber en particulier) ont fait opérer de nombreux cas d'hépatites infectieuses, dans le but préventif de drainer la stase et d'empêcher cette atrophie subaiguë du foie au cours des épidémies qui ont sévi en Europe Centrale après la première guerre mondiale.

Dans le cas où cette éventualité redoutable se produit, favorisée ou non par une atteinte antérieure toxique du foie (à base de lésions dégénératives cellulaires pures), il se constitue plus ou moins rapidement une cirrhose par le processus de l'ictère grave prolongé cirrhogène avec adjonction d'une sclérose diffuse aux lésions dégénératives (Herxheimer, Lepehne, Umber et Chabrol) ou cirrhose péricholangiolitique.

A) L'hépatite ictérigène prolongée, si elle est négligée, de même que l'hépatite banale, évolue vers l'hépatite grave avec *atrophie jaune aiguë du foie* : ou maladie de Rokitanski et Frerichs, qui l'ont décrite depuis 1843. D'innombrables travaux ont été publiés à ce sujet en Europe Centrale, en Allemagne et en Scandinavie : Herxheimer put réunir en 1928 près de 700 observations. Bergstrand à Stockolm en publie 97 cas pendant la seule année 1927. En France, malgré la rareté de la maladie, Garnier et Reilly en ont observé quelques cas pendant la guerre de 1914-1918 et lui ont consacré un travail d'ensemble ; depuis lors, Chabrol, Buson et quelques autres auteurs en ont encore rapporté de nouvelles observations.

L'atrophie jaune aiguë du foie est grave et fatale, mais heureusement rare de nos jours ; elle frappe de préférence les sujets jeunes de moins de 30 ans dans 50 % des cas. Elle mérite que nous en parlions :

— Elle se manifeste sous deux formes un peu différentes :

1° L'ictère grave suraigu et

2° L'ictère catarrhal aggravé.

1° L'ictère grave suraiguë

Le début : Il est analogue à celui d'une dothiénentérie avec tuphos marqué de signes digestifs avec langue sèche, ballonnement, douleur épigastrique, vomissements.

Des signes généraux : la température qui s'abaisse rapidement au dessous de la normale doit éveiller notre crainte de l'évolution gravissime.

Le pouls est petit et rapide. Parfois, cette phase de début est si rapide qu'elle passe inaperçue et que le malade s'alite au moment où se manifeste la jaunisse.

A la période d'état. — L'ictère s'accompagne d'hémorragies, de signes nerveux qui constituent avec la jaunisse, la triade hautement suggestive de la maladie de Rokitanski-Frerichs.

a) L'ictère est généralement modéré, parfois même ce n'est qu'un subictère, même à la période terminale, au lieu de s'accentuer, la jaunisse s'atténue parfois par un mécanisme *d'acholie pigmentaire.* Garnier et Reilly opposent l'atrophie jaune aiguë à la spirochétose maligne dans laquelle l'ictère de teinte plus sombre augmente à mesure que s'aggrave l'état du sujet.

b) Les hémorragies apparaissent : elles sont d'origine digestive, nasale : épistaxis ; cutanée : des taches purpuriques même ecchymotiques et gingivales.

L'examen hématologique montre un allongement des temps de coagulation et de saignement et un signe de lacet positif. Par ailleurs, la formule sanguine reste normale et orientée légèrement vers une mononucléose.

c) Les troubles nerveux sont d'une allure particulière : sur un fond de torpeur et d'inconscience, existe une agitation permanente ; selon Garnier et Reilly, « le malade se roule continuellement sur lui-même ». Pas de signe méningé, contrairement à l'ictère grave spirochétosique.

Au point de vue physique : absence de toute hypertrophie hépatique. Après un examen soigneux, on peut soupçonner l'organe, petit, inaccessible sous les fausses-côtes, percutable seulement sur deux ou trois travers de doigt.

Les examens biologiques confirment l'existence d'une sidération profonde des fonctions hépatiques. La glycémie

baisse. L'urée sanguine est normale ou abaissée, l'urée urinaire peut être même très basse : signe différentiel avec l'ictère spirochétosique. Il arrive que dans les formes bâtardes l'insuffisance rénale vienne compliquer l'insuffisance hépatique, élevant alors légèrement l'azotémie, mais n'atteint jamais les chiffres considérables qui sont habituels dans les spirochétoses graves.

Devant une atteinte hépatique aussi profonde, le malade sombre dans le coma vers le quatrième ou cinquième jour et meurt.

2° L'ictère catharral aggravé

Selon Herxheimer et Bergstrand, la forme suraiguë primitive est beaucoup plus rare que la forme évoluant sous les traits d'un ictère catarrhal ou d'ictère infectieux banal ; c'est ainsi que dans les premières semaines, l'évolution de cet ictère n'a rien de caractéristique. Une fois l'ictère déclaré, il est total, intense, il s'accompagne fréquemment de tachycardie — d'une valeur sémiologique certaine (Blomström et Tillgreen) — et après trente ou quarante jours d'évolution, les signes d'aggravation apparaissent : hémorragie, parfois érythème ou urticaire, œdème ou ascite dans 20 % des cas, enfin les signes nerveux (dans les observations scandinaves, il a été signalé souvent un syndrome d'irritation pyramidale). Les signes biologiques fournissent chez ces malades d'utiles éléments d'appréciation de l'activité cellulaire du foie comme dans les autres variétés d'insuffisance hépatique grave. L'évolution se fait alors inexorablement vers la mort.

Il y a des formes prolongées qui sont assez fréquentes et qui laissent apercevoir des faits très singuliers de passage aux cirrhoses malignes.

Ces atrophies subaiguës du fois décrites par Herxheimer, Fiessinger, Chiray, Albot G., Bouvray, Chabrol et Jean Cottet, Lepehne, se rapprochent par leur symptomatologie des cirrhoses malignes subaiguës. D'ailleurs, Reiche a décrit des formes analogues sous le nom de cirrhoses aiguës. Villaret et Justin-Besançon aussi sous le nom de cirrhose atrophique subaiguë.

La maladie prend au début l'aspect d'un ictère grave, cependant l'évolution se prolonge après un certain temps,

souvent apparaissent un peu d'ascite et des œdèmes dans les jambes. Le foie n'est pas perceptible à la palpation. La mort est l'aboutissement fatal de cet état, mais après deux à trois mois.

Un mot sur *l'anatomo-pathologie de la maladie de Rokitanski-Frerichs.*

Le foie, à l'autopsie, est petit, atrophique ; il ne pèse que 500 à 1 000 g, au lieu de 3 000 g. La section en est pâle et jaunâtre, d'où son nom : *atrophie jaune aiguë du foie.* L'examen histologique montre des lésions caractéristiques de nécroses centro-lobulaires. La dégénérescence cellulaire peut être diffuse, mais presque toujours elle prédomine avec une extrême netteté au centre du lobule. Là, les cellules sont autolysées, homogénéisées ou même, si la maladie a eu le temps d'évoluer, elles ont complètement disparu. La fonte des éléments épithéliaux laisse voir facilement les mailles vides de la charpente réticulée du lobule qu'épaissit d'ailleurs une « réticulose fibrillaire ». Dans la lumière des sinusoïdes dilatés on voit des cellules du sang et quelques cellules de Kupffer turgescentes.

A cette nécrose centro-lobulaire s'ajoutent des lésions diffuses d'hépatite, des images de néo-canalicules biliaires, une surcharge adipeuse de cellules qui sont voisines des régions dégénérées.

Un cœur pâle, mou, des reins discrètement atteints de dégénérescence graisseuse accompagnent assez fréquemment ces altérations massives du foie.

B) *La cirrhose méta-ictérique de Chabrol* (1932), connue avant sous le nom de cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory (1911).

L'hépatite ictérigène prolongée, négligée, peut évoluer progressivement au bout de quelques semaines, plus souvent de quelques mois, en un syndrome caractérisé par un ictère intense, parfois même anictérique, une ascite avec circulation collatérale, un gros foie dur et une grosse rate ; mais ce qui caractérise cette évolution cirrhogène c'est un fait anatomique : on constate à l'autopsie l'association de lésions dégénératives, atrophiques, centro-lobulaires et d'une sclérose diffuse non annulaire, réalisant ainsi une

forme de passage entre l'atrophie jaune aiguë du foie et la cirrhose (G. Albot).

La cirrhose observée dans ces conditions n'a pas l'évolution des cirrhoses ordinaires (alcooliques par exemple), leur existence est connue par l'étude d'observations isolées qui ont été suivies de bout en bout et dont la réalité n'est pas douteuse. La régression de ces formes est possible si un traitement (une cure d'auréomycine et de corticoïdes — Cachera) est instituée. Mais dans un nombre important de cas, l'évolution se fait vers la mort dans un tableau de cirrhose grave — toutefois, après une durée de deux à quatre ans dans les formes habituelles

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

A l'hépatite ictérigène prolongée on reconnaît les mêmes causes et la même pathogénie qu'à l'hépatite commune. Comme nous l'avons signalé, seule, l'évolution diffère.

On a décrit de nombreuses variétés d'ictères infectieux suivant leur étiologie présumée. A leur origine se trouve le plus souvent un état septicémique. L'origine de l'infection est très variable, mais il existe une certaine relation entre la porte d'entrée et le germe en cause.

Par exemple, chez le nouveau-né l'ombilic constitue la voie de pénétration la plus fréquente, soit qu'il y ait transmission d'une infection puerpérale par la veine ombilicale qui peut être le siège d'une thrombose (streptococcique, bacillus perfrengens, protéus),

soit que la plaie ombilicale ait été souillée (streptocoque dans l'érysipèle du cordon).

Dans d'autres cas, l'infection a son point de départ au niveau du tube digestif (entérocolite à colibacilles ou à salmonellas ou à brucellas),

au niveau de la peau ; abcès sous-cutané, mastite à staphyloccoque, infection à spirochète d'Inada et Ido ;

ou enfin au rhino-pharynx : oto-mastoïdite à pneumocoque ou à pneumobacille.

Si l'ictère est le plus souvent lié à une hépatite infectieuse, il convient de faire remarquer que dans certains cas il peut être en rapport avec des phénomènes d'hémolyse provoqué par le germe lui-même (bacillus perfrengens). Ainsi donc toutes les affection à pyogènes sont susceptibles, en atteignant la cellule hépatique, de déterminer l'apparition d'un ictère.

Si nous avons parlé en tout premier lieu de l'origine infectieuse, c'est pour en venir à l'un des facteurs étiologiques le plus fréquemment rencontré de l'hépatite ictérigène

et le plus important actuellement en hépatologie : *c'est là ou les origines virales.* Il a fallu de longues et patientes recherches bactériologiques pour que soient établis le caractère contagieux de la maladie et son origine virale (après des épidémies d'hépatites ictérigènes et de certaines contaminations accidentelles ; Chabrol : épidémie d'Auvergne).

Il y a quelques années, certains auteurs, tels Gilbert et Lippman, Widal et Lemierre, ont voulu faire jouer un rôle essentiel aux bacilles du groupe typhique et paratyphique dans l'étiologie des hépatites en se basant, soit sur une hémoculture positive, soit sur un séro-diagnostic positif, mais Garnier et Reilly ont établi aujourd'hui qu'on ne peut maintenir pareille conclusion avec, par exemple, une agglutination au 50e dans certaines observations de Sarailhé et Clunet ; c'est très insuffisant pour conclure à une infection paratyphique ; quant à l'hémoculture, elle n'a été trouvée positive que dans moins de 0,5 % des cas, et encore peut-on se demander s'il ne s'agissait pas de germes de « sortie », car, dans des spirochétoses ictérigènes authentiques on trouve parfois une bacillémie passagère à colibacilles ou à paratyphiques (Observation de Pequiez et Escalier, de Widal et Weissenbach).

La recrudescence des ictètes épidémiques a suscité pendant ces dernières années de la part des chercheurs, des expériences multiples pour mettre en évidence le virus de l'hépatite ictérigène.

En 1943, Liede, Meding et Luz obtiennent jusqu'à 9 passages sur des embryons de poulets inoculés avec le suc duodénal des malades au premier jour de l'ictère. Cameron en 1943, inocule à des volontaires le sang de malades à la période pré-ictérique ou dans les premiers jours de l'ictère, il obtient ainsi une transmission humaine du virus ictérigène. Havens, en 1944, reproduit l'ictère chez l'homme à partir de matières fécales de sujets atteints d'hépatites infectieuses. Neefe et Stokes (1945) démontrent un mode de transmission possible de l'hépatite en déterminant une maladie bénigne par l'ingestion d'eau de puits contaminée avec des matières fécales de sujets atteints d'ictère épidémique. La nature infectieuse et contagieuse de l'ictère épidémique — qui serait du à un *virus filtrant de type A*, présent dans le sang et dans les selles des malades, plusieurs jours avant l'apparition de l'ictère — est ainsi bien

démontrée. La contagion s'opérait par contact humain ou par l'intermédiaire de l'eau ou des aliments, on admet que l'incubation serait de 18 à 40 jours, parfois même 60 jours (Barker, Capps et Allen, Arthur et J. Patex...). On n'a pu encore transmettre le virus à l'animal, ce qui constitue un écueil dans la prophylaxie, quant à la découverte d'un vaccin.

Il y a d'autre part, des ictères qui surviennent à la suite d'injections de sérum de convalescents de rougeoles (Mac Nalthy), de sérum de convalescents d'oreillons (Chesney et Mac Farlan), de transfusions sanguines, de plasmas et surtout de vaccinations antiamariles (Findlay et Mac Callam, Saayer). L'étude de ces derniers auteurs a montré que l'apparition de la jaunisse n'était pas due au hasard, mais survenait seulement avec certains lots de vaccins antiamarils ; il est donc vraisemblable que ces lots contiennent l'agent infectieux de l'ictère, *virus de type B* (Findlay, Martin et Marshall, Oliphant). Cette interprétation est corroborée par le fait qu'il a été possible d'obtenir la transmission d'homme à homme de tels ictères post-vaccinaux, post-sériques ou post-transfusionnels. La jaunisse apparaît 60 à 120 jours après l'injection du sérum humain contenant l'agent ictérigène. Ce virus peut encore être transmis par une seringue ayant servi à piquer un malade qui en était porteur.

Par ailleurs, on cite d'autres virus, rarement en cause : le virus de la mononucléose infectieuse, le virus de pneumonie atypique (virus A.P.C.), le virus neurotrope (coxsakie, poliomyélite) peuvent être à l'origine d'ictère. Les myagawanellas (groupe des lymphogranulomatoses, psittacoses...) sont également susceptibles d'être mises en cause, que ce soit lors de complications de la maladie de Nicolas-Favre, ou lors d'épidémies d'origine animale.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans la région d'Albi des contaminations inter-humaines : tel le cas d'un jeune enfant de 10 ans qui, guéri d'une jaunisse à la fin du mois de mars, aucune mesure prophylactique d'isolement n'ayant été prise, sa mère et sa sœur présentèrent un ictère après deux mois d'incubation (courant du mois de mai).

Dans notre troisième observation nous avons aussi constaté chez un frère de la petite C... (un nourrisson de deux mois) l'apparition d'un ictère infectieux.

Ainsi donc, l'étiologie virale de l'hépatite est, de loin, la plus connue et la plus fréquente : les faits d'épidémiologie, les contaminations humaines, volontaires ou non, le démontrent amplement.

Deux virus sont les plus souvent décrits :

— *Le virus A de l'hépatite infectieuse épidémique.*

— *Le virus B de l'hépatite d'inoculation ou sérique.*

— *Le virus A*, dont la transmission se fait essentiellement par voie digestive, les produits lactés et l'eau de boisson y jouent, sans nul doute, un rôle primordial (contamination fécale des nappes d'eau). Les cas sporadiques apparaîtraient, du fait de la transmission, par des sujets atteints de formes inapparentes.

— *Le virus B* est inoculé lors des injections parentérales avec un matériel d'injection insuffisamment stérilisé, l'utilisation d'une seule aiguille pour plusieurs malades, de transfusions de sang et surtout de plasma, de vaccinations anti-amariles, de tatouages, etc... La durée de l'incubation ne permet pas toujours de retrouver l'origine de la contamination.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE

Les discussions pathogéniques ont été très nombreuses. Malgré les progrès de l'exploration fonctionnelle du foie, la pathogénie, la physiopathologie et la bactériologie des hépatites ictérigènes ne sont pas encore complètement connues.

Actuellement, la notion d'hépatite est tout à fait banale de sorte que l'on mesure mal le changement profond qu'elle apporte dans notre conception des ictères.

1° Théorie de l'angiocholite

Avec Gilbert et Lippman au début du siècle, l'hépatite infectieuse était rapportée à une angiocholite.

L'ictère serait dû à une maladie des voies biliaires et non à une maladie du foie. Ils lui reconnaîtraient comme pathogénie : l'obstruction mécanique des canaux extra ou intra-hépatiques. Ainsi l'ictère catarrhal serait considéré comme étant dû à l'obstruction du cholédoque par un bouchon muqueux inflammatoire.

L'origine de l'infection devait être recherchée dans le tractus intestinal, d'où les germes peuvent remonter dans les voies biliaires par un processus d'angiocholite ascendante.

2° Théorie de l'hépatite ictérigène

En 1911, la thèse d'Abrami paraît sur les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. D'autres cliniciens de l'Ecole de Widal, Lemierre, Brulé, etc... réunissent des documents qui ruinent la théo-

rie de l'angiocholite pour établir le rôle de l'hépatite ictérigène. Ils montrent que l'examen anatomique d'un ictère infectieux ne révèle pratiquement jamais d'obstruction des canaux biliaires. Ils soulignent l'analogie des faits entre l'ictère infectieux le plus bénin et l'ictère grave par des lésions diffuses du parenchyme noble du foie, car il s'accompagne de tous les signes de la grande insuffisance hépatique. Admettre pour les formes bénignes une pathogénie différente, ce serait admettre dans la série des ictères infectieux une coupure fondamentale contre laquelle s'inscrivent en faux les faits de transitions observés en clinique.

Hanot autrefois avait déjà invoqué ces arguments de l'hépatite, mais jamais on ne lui avait fait la place qu'elle méritait.

3° Théorie septicémique

Avec Widal, l'infection ascendante intestinale faisait place à l'infection descendante d'origine sanguine (pratique de l'hémoculture dans la typhoïde) (épidémie de 1914).

Pour la spirochétose d'Inada et Ido : l'infection était généralisée avant de se localiser secondairement sur le foie. Ces notions eurent un tel crédit qu'on ne voulut pas admettre pour les ictères infectieux d'autre explication que celle de l'hépatite. Toutefois, apparaissent des objections : il n'y avait pas de proportionnalité entre les lésions du foie et l'intensité de l'ictère ; bien au contraire, la jaunisse est peu prononcée dans les états très accentués des dégénérescences hépatiques, alors qu'elle atteint son plus fort degré dans les ictères infectieux (telle que la spirochétose ictéro-hémorragique qui n'entraîne apparemment que des altérations discrètes du foie). Deux explications ont été fournies par :

a) Chabrol, *Théorie de la biligénie hépatique :* La cellule intervient pour excréter les pigments biliaires et aussi dans leur formation : l'ictère est d'autant plus intense que la cellule hépatique paraît moins gravement atteinte (spirochétose). Un parenchyme très gravement atteint ne produit que de faibles quantités de pigments, d'où un ictère modéré (cirrhoses méta-ictériques).

b) Une deuxième explication a été avancée par le rôle que jouerait une *hyperhémolyse sanguine*, par exemple

dans l'infection à Bacillus perfringens qui est hémolytique au plus haut degré et à laquelle s'ajoute une hépatite.

Des matériaux biligéniques en quantité abondante sont fournis à la cellule hépatique et le degré de la jaunisse s'en trouve accentué d'autant.

Dans l'ictère hémolytique on peut tenter de mettre en évidence un facteur éventuel d'hémolyse à l'origine d'un ictère infectieux. Toutefois, dans certains ictères infectieux, comme celui des septicémies à Bacillus perfringens, l'intensité de l'hémolyse est telle qu'il ne semble pas nécessaire d'incriminer une hépatite pour expliquer l'ictère.

Ainsi donc, une place doit être faite aux ictères infectieux hémolytiques, à côté d'ictères infectieux par hépatite.

En résumé, l'hépatite ictérigène prolongée se traduit par des lésions parenchymateuses diffuses — que nous analyserons dans le chapitre d'anatomie-pathologique — provoquées, dans la plupart des cas, par une infection d'origine sanguine due à des agents pathogènes qui se localisent sur les cellules hépatiques, après une phase de septicémie, provoquant ainsi une hépatite.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

C'est un chapitre complètement remanié avec les progrès de la technique opératoire, le perfectionnement des appareils, la finesse des coupes histologiques.

Tout d'abord, au point de vue *macroscopique*, comment se présente le foie d'un malade atteint d'hépatite ictérigène prolongée ?

Au début du siècle, on se contentait, — du fait des autopsies exceptionnelles, qui exposaient à des erreurs nombreuses (Fiessinger), vu la cytolyse —, de donner des exposés très inexacts des lésions. (Klemperer, Killin et Heyod, Chicago) après une laparotomie exploratrice chez un malade atteint d'ictère au 15e jour, prélevaient un fragment du foie et constataient à l'examen microscopique des lésions de dégénérescence granuleuse et hyaline de la cellule hépatique. Ils concluaient en disant que ces lésions étaient dues à la rupture multiple des capillaires biliaires et que l'ictère semblait être dû à ces lésions.

Plus tard, les travaux de Fiessinger, Chiray, Albot et Bosquet, Caroli et Benoist, après des laparotomies suivies de cholécystostomie, laissaient des descriptions plus ou moins variables de l'état du foie et des voies biliaires. Nous ne nous y arrêterons pas pour nous consacrer à une étude plus approfondie et plus récente que nous empruntons à Cachin M. et Pergola F.

La laparoscopie, intervention simple, rapide, bénigne, sans anesthésie générale, a fait place à la laparotomie exploratrice grevée d'accidents et d'aggravation de l'hépatite. Elle trouve son indication majeure dans les hépatites ictérigènes prolongées. La simple observation endoscopique de la surface du foie et de la vésicule biliaire a bien souvent une valeur décisive, et en quelques instants il est possible

de faire un diagnostic qui, sans cela, eût encore nécessité de nombreux examens et une longue observation dans l'incertitude thérapeutique.

Les contre-indications de la laparoscopie sont assez rares : la plus importante est la tendance hémorragique et l'abaissement du taux de prothrombine. Par le traitement vitaminique, on s'efforcera de remonter ce taux au-dessus de 50 %, — taux au-dessous duquel il serait imprudent de faire cet examen. — Les autres contre-indications tiennent rarement à l'état général du sujet, vu la bénignité de l'examen. Il faut tenir compte surtout des conditions abdominales locales qui pourraient rendre le pneumopéritoine difficile et dangereux : comme par exemple l'épaisseur de la paroi, les cicatrices d'intervention chirurgicale antérieure qui, lorsqu'elles sont multiples, rendraient l'exploration impossible.

Dans la forme typique de l'hépatite ictérigène prolongée, la couleur du fois est normale et le plus souvent rose pâle ou blanchâtre. La capsule de Glisson s'épaissit. La vésicule biliaire présente assez souvent en surface des modifications inflammatoires : on peut affirmer l'hépatite. Nous n'avons pas pu pratiquer cet examen, vu l'évolution favorable des tests cliniques et biologiques de nos malades.

Dans certaines formes, on trouve un foie dont la surface reste normale, avec seulement quelques cicatrices étoilées : il peut s'agir d'une hépatite cirrhogène à son début. L'examen histologique d'un fragment prélevé par ponction-biopsie révèle dans ce cas la cirrhose débutante, avec des zones de sclérose centro-lobulaire et pigmentation biliaire discrète des cellules.

A un stade plus avancé de l'étude cirrhogène, au stade de cirrhose méta-ictérique, on trouve un foie rose pâle, un aspect granité ou uniformément clouté. Les deux lobes sont également intéressés par le processus.

Tantôt le lobe gauche est atrophié, ou bien il existe un aspect macro-nodulaire où des nodules hyperplasiques de taille variable sont séparés par de profonds sillons de sclérose.

L'examen microscopique : Ainsi, sous contrôle endoscopique, on peut prélever par ponction-biopsie un petit fragment de parenchyme hépatique dans une zone choisie en évitant la blessure de la vésicule biliaire, surveillant l'écoulement de sang éventuellement ou de bile par l'orifice

de ponction ; car la ponction-biopsie à l'aveugle n'est pas sans danger chez l'ictérique et doit être proscrite.

Dans les hépatites ictérigènes prolongées à forme typique, en général, il est rare que le diagnostic ne soit pas posé avant la lecture de la coupe histologique ; si elle est pratiquée c'est plutôt dans le but de pronostic pour évaluer l'importance et l'étendue des lésions et préciser une éventuelle tendance cirrhogène. On trouve tantôt des lésions minimes, où l'atteinte cellulaire centro-lobulaire est en pleine régression, et l'on note une infiltration histiolymphocytaire à maximum périportal plus ou moins étendue : ce sont des formes bénignes.

D'autres fois, les lésions sont plus importantes et une sclérose jeune, périportale, inflammatoire est déjà développée. Le pronostic est alors plus réservé. Ces aspects sont souvent réversibles et il importe de les distinguer de la véritable cirrhose méta-ictérique avec sa sclérose extensive et morcelante, ses nombreux pseudo-canalicules biliaires, et ses nodules de régénération. Il n'est pas toujours facile, sur une coupe de biopsie, de fixer le stade à partir duquel on peut parler de cirrhose, et ceci explique probablement certaines divergences d'appréciation des résultats de la thérapeutique par les corticoïdes.

En présence d'un tableau de cirrhose avec ictère prolongé le diagnostic peut hésiter entre l'origine virale et l'origine alcoolique. Dans ces cas, la ponction-biopsie est décisive, lorsqu'elle met en évidence un aspect typique de cirrhose post- nécrotique. Par contre le diagnostic de cirrhose virale ne saurait être rejeté devant un aspect d'interprétation douteuse, — voire à une période tardive —, d'aspect banal de cirrhose portale.

En conclusion, l'examen laparoscopique simple, anodin, a supplanté la laparotomie exploratrice qui garde exceptionnellement son indication dans les cas vraiment incertains pour préciser un diagnostic. L'étude histologique, vu les divergences d'interprétation, d'appréciation du stade évolutif, à moins d'importance que l'examen laparoscopique, mais reste intéressant dans un but pronostic.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous avons fait une étude critique assez poussée, tant dans la clinique que dans l'étiologie, la pathogénie, l'anatomie-pathologique, pour arriver à un diagnostic positif dans la grande majorité des cas et pour éviter ainsi l'intervention dangereuse des auteurs anciens (cholécystostémie de Mocquot et H. Benoit, ou Klemperer, ou Fiessinger et Toupet), à tel point que les observations d'ictère catarrhal prolongé, publiées par Dieulafoy, ont été contestées. On s'est demandé, étant donné la période de recoloration des selles, d'atténuation de l'ictère, si ces malades n'avaient pas présenté des ictères infectieux à rechute, connus sous le nom de maladie de Weil et décrits en France par Mathieu.

On sait que ces ictères infectieux répondent à des *spirochétoses ictéro-hémorragiques*, maladie bien connue en France depuis la première guerre mondiale. C'est une affection à début brusque, aiguë, fortement fébrile : 39°-40° et plus, s'accompagnant de myalgies, de tuphos. Le foie, la rate sont augmentés de volume avec oligurie albumineuse. Il y a une néphrite aiguë, contrairement à ce que nous voyons dans tous les cas d'ictère catarrhal prolongé. Enfin, vers le cinquième ou sixième jour, l'ictère apparaît. Vers le dixième jour on a une rémission de tous les symptômes qui est souvent suivie de rechute avec reprise de la température, de l'ictère ; et d'hémorragies. La recherche des spirochètes dans l'urine et dans la bile après tubage duodénal, l'innoculation au cobaye, le séro-diagnostic de Martin et Petit donnent des preuves indiscutables. En fait, ce diagnostic différentiel ne devrait même pas se poser, car l'ictère catarrhal prolongé n'a pas un début aussi brusque

et aussi bruyant ; il n'y a pas de syndrome rénal associé, il n'y a pas de rechute, mais il y a la clinique, le laboratoire, la laparoscopie et les hémorragies qui se voient dans les formes graves : là, on est guidé par l'évolution de la maladie.

Mais il y a des cas beaucoup plus délicats : tel que *l'ictère par rétention*. C'est le plus gros problème de diagnostic différentiel qui se pose avec l'ictère catarrhal prolongé. Les auteurs anciens, devant un ictère qui se prolongeait, pensaient en tout premier lieu à l'ictère rétentionnel et c'est pourquoi les interventions étaient si fréquentes ; mais si l'on analyse bien la clinique :

Dans les *ictères par rétention d'origine néoplasique* on retrouvera des caractères communs, tel un début insidieux, indolore et apyrétique et leur évolution est progressive, sans rémission, quel que soit le traitement médical appliqué. La jaunisse est intense, verdâtre ou olive, le plus souvent on trouve un cancer de la tête du pancréas et plus rarement un cancer des voies biliaires, de l'ampoule de Water ou enfin un cancer secondaire du foie. L'état général reste bon quelques mois, le signe de Courvoisier-Terrier n'est pas toujours constant — grosse vésicule biliaire, ovale, lisse, régulière, indolente ; on la palpe sous le rebord hépatique —, mais très significatif d'une origine néoplasique.

La laparoscopie fait le diagnostic ; la vésicule biliaire est distendue et sa paroi est normale, ferme et tendue au palper laparoscopique, sauf dans le cas d'une obstruction biliaire. Le foie est hypertrophié et a une teinte qui va du vert clair au vert foncé. Cette teinte caractéristique de la rétention biliaire (chromodiagnostic de Kalk) peut être aussi bien foncée, elle peut être homogène, mais souvent il existe des plages claires. La constatation du « Vasa aberrantia », qui sont des boursouflures dilatées et allongées à la surface du foie, et qui correspondent à des canalicules dilatés contenant de la bile blanche et extrêmement rare, mais très caractéristique pour Caroli d'une obstruction néoplasique biliaire serrée.

La présence de « taches de bougie » ou de nodules cratériformes manifestement cancéreux, dont la blancheur tranche sur le fond vert de la surface du foie, le diagnostic d'obstruction et sa nature néoplasique ne peuvent faire plus de doute, pas plus que la propagation au parenchyme hépatique.

L'évolution se fait vers la cachexie, ce qu'on ne voit pas dans l'hépatite ictérigène prolongée.

Le *diagnostic d'ictère rétentionnel* par *lithiase du cholédoque* est plus délicat ; malgré la clinique avec les antécédents lithiasiques, les caractères de la jaunisse (début brusque, intensité modérée, évolution intermittente, l'absence de dilatation vésiculaire, les poussées fébriles) et surtout la radiographie — cependant la radiographie montre rarement les calculs du cholédoque sur les clichés. — De nombreux cliniciens n'hésitent pas à pratiquer cette radiographie vésiculaire après préparation habituelle par les produits de contraste, mais le plus souvent ce sont des malades fragiles, il est plus sage de s'en abstenir : l'examen préparatif étant mal supporté par l'ictérique.

La laparoscopie ne permet pas d'apprécier les modifications de la vésicule, car celle-ci peut être scléro-atrophique et se dérobe à l'examen, ou scléro-hypertrophique et dans ce cas il existe des adhérences entre sa paroi blanchâtre et épaissie avec les organes voisins. Quand la vésicule se dérobe à l'examen, les signes inflammatoires de voisinage, surtout sur la corticalité du foie, sont en faveur de la lithiase. Le foie a le même aspect d'un teint vert clair au vert foncé. La ponction-biopsie est délicate et même dangereuse et souvent inutile.

Nous citerons pour mémoire, cas très rares, les autres ictères rétentionnels :

1° *D'origines inflammatoires :* telles la pancréatite chronique ictérigène, la péritonite plastique sous-hépatique, la compression par adénopathie biliaire (Brulé).

2° *D'origines parasitaires :* rupture d'un kyste hydatique dans les voies biliaires, obstruction par des ascaris ou des douves.

3° ou, dans des *cas plus exceptionnels* encore : *polype bénin du cholédoque,* ou *rétrécissement traumatique* des voies biliaires, cicatrice d'ulcère duodénal, anévrisme de l'artère hépatique.

On peut citer la cirrhose hypertrophique de Hanot, dont l'ictère est le symptôme dominant et peut prêter à confusion, mais le rebord inférieur est dur et tranchant, la rate est plus volumineuse que dans l'ictère catarrhal prolongé, surtout en dehors des poussées fébriles, les matières sont normales ou hypercolorées.

En conclusion, le diagnostic d'hépatite ictérigène prolongée, après les résultats d'examens cliniques minutieux, d'examens paracliniques (biologiques, laparoscopique, histologique accessoirement) ne peut être discuté.

L'évolution de la maladie la distingue des autres formes d'ictères. Il est cependant des cas exceptionnels actuellement où l'on a recours à la laparotomie exploratrice dans le simple but de préciser le diagnostic incertain, de même que l'exploration chirurgicale systématique : ce sont les cas qui réalisent le tableau de la cirrhose biliaire primitive type cholangiolitique.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

La thérapeutique des hépatites ictérigènes offre après chaque guerre un regain d'actualité, c'est durant les guerres que se déclarent de petites épidémies sporadiques dans le milieu civil, mais surtout militaire (dans les armées en campagne), cela s'explique en particulier par les caractères de grande diffusion et de la très grande résistance des virus qui trouvent un terrain de choix parmi les masses humaines, bien souvent en mauvaises conditions physiques.

La forme prolongée, quoique rare, mérite cependant que nous y adaptions une thérapeutique efficace pour éviter secondairement une évolution aiguë, ou subaiguë en cirrhose méta-ictérique irréversible.

L'arrivée des corticoïdes dans l'hépatologie en 1952, préconisée par Gelin et Osmon en France, semble en passe de jouer un rôle important dans ce chapitre en abrégeant l'évolution et peut-être en exerçant une action préventive contre une aggravation éventuelle ou la constitution d'une hépatite chronique.

Les tentatives thérapeutiques découlent des données cliniques, étiologiques, anatomo-pathologiques :

1) Mesures préventives. Prophylaxie.
2) Mesures hygiéno-diététiques.
3) Désobstruction biliaire (la cholostase) par les cholérétiques.
4) Protection de la cellule hépatique et stimulation de sa régénération.
5) Action sur le virus et les germes d'infections secondaires.
6) Enfin, action sur le terrain en luttant contre la réaction sclérogène par une thérapeutique générale, c'est le grand progrès obtenu par l'introduction dans l'hépatologie des hormones cortico-surrénaliennes.

1° Lutte préventive — Prophylaxie

Les efforts des épidémiologistes ont été voués à l'échec : les mesures d'hygiène générale dictées par la grande résistance du germe et sa grande diffusibilité sont le plus souvent impraticables à la campagne où sévissent les épidémies, et pendant les guerres.

Une prophylaxie vaccinale aurait pu aboutir à une disparition de la maladie, comme cela le fut pour la fièvre jaune. Or, l'absence d'animaux réceptifs et de moyens de culture permettant d'obtenir en abondance l'antigène nécessaire la rend actuellement irréalisable. Toutefois, en dehors d'une organisation réservant à chaque malade son matériel d'injection, l'emploi des gamma-globulines est efficace en période d'épidémie pour prévenir l'infection déterminée par le *virus A*. Elles sont inutiles vis-à-vis du *virus B*. Il faut en donner au moins cinq jours avant l'apparition de l'ictère ; à raison de 0,2 cc par kg de poids, avec une dose maximum de 5 cc chez l'enfant et de 10 cc chez l'adulte.

2° Mesures hygiéno-diététiques

a) Le repos au lit et une longue convalescence sont nécessaires pour obtenir un bon résultat ; c'est l'avis de tous les auteurs. R. Cachera souligne que « la plupart des complications semblent, en effet, se déclarer le plus souvent chez ceux dans lequel le repos au lit n'a pas été suffisamment observé ». Le travail musculaire semble avoir un effet particulièrement nocif sur les lésions de nécrose du parenchyme hépatique.

b) *Le régime alimentaire* des hépatites ictérigènes prolongées est assez sévère. Il a été codifié par les plupart des auteurs. Il est dominé par la notion du rôle protecteur qu'exercent certains éléments nutritifs vis-à-vis de la cellule hépatique. En règle générale, il doit être riche en protides et glucides et pauvre en lipides (graisses cuites surtout).

— Pour les cinq premiers jours, le régime est essentiellement lacto-végétarien, ingestion d'eau minérale (Evian), d'eau lactosée pour favoriser la diurèse. Le lait doit être écrémé (l'absence de bile ne permettant pas l'assimilation des graisses). Le lait écrémé étant assez vite mal toléré chez ces malades anorexiques, on doit souvent le couper d'eau minérale, type Vals, Vichy ou Evian, ou l'addition-

ner de 2 grammes de citrate de soude par litre et il faut toujours le sucrer à chaque prise.

On peut adjoindre du bouillon de légumes, avec des pâtes.

Si le lait provoque du dégoût, on peut donner des bouillies de céréales, un peu de café, du yaourt.

— Après ces 5 premiers jours, on peut élargir le régime en tenant compte de l'évolution : on ajoute la purée de pommes de terre, des pâtes, des légumes frais sauf le choux, de la confiture, des compotes, des fruits, du fromage frais.

On doit veiller à ce que les malades s'alimentent suffisamment et leur donner beaucoup de sucre.

Dès la constatation de la recoloration des matières, on peut reprendre de la viande (maigre de jambon, côtelettes grillées ou rôties, viande rouge grillée, blanc de poulet), dès que l'appétit le permet.

Cependant ces notions concernant le repos et le régime qui sont admises par bon nombre de cliniciens français, ne sont pas admises par tous et les travaux des médecins américains pendant la dernière guerre font état des résultats discordants. Ils arrivaient à conclure qu'il ne semblait absolument pas que le degré d'activité physique du sujet ait en quoi que ce soit d'effets fâcheux. Après une étude statistique entreprise par ces auteurs (Swift) en Extrême-Orient sur des lots de sujets traités classiquement, ceux-ci ne se comportaient pas différemment des lots semblables ne subissant aucune restriction diététique et aucune médication particulière ; le repos absolu lui-même, qui pour nous est très important, n'empêchait nullement les complications éventuelles, à en croire ces statistiques.

Soins externes :

Les applications chaudes sur la région épigastrique restent valables. Les lavements froids, qui luttent contre la constipation, qui favorisent la désinfection intestinale et qui excitent la sécrétion biliaire, peuvent être parfois utiles.

3° Les différentes médications

On a intérêt à rester sobre dans l'emploi des différents médicaments à action élective sur le foie ; en particulier, ne pas exagérer l'administration de cholagogues et de cholérétiques.

Tendre à laisser le malade se rétablir naturellement, car il ne faut pas oublier que la cellule hépatique est plus ou moins altérée.

Les cholérétiques ont une action indiscutable sur le drainage des voies biliaires. Les sels de soude (salicylate de soude, sulfate de soude) à petites doses.

— La solution de Bourget (bicarbonate de soute : 5 g, phosphate de soude : 15 g, sulfate de soude : 30 g) à dissoudre dans une bouteille d'eau d'Evian et à prender une cuillérée à soupe à jeun.

— L'extrait de Boldo (en pilule, en tisane ou infusion, le soir).

— L'extrait d'artichaut.

Ce sont des médications en fait inoffensives et dont l'efficacité n'est pas négligeable.

L'Auxinutril est un nouveau cholérétique que nous avons employé avec succès (troisième observation). C'est un polyalcool actif dans les échanges métaboliques, il traverse l'organisme sans être lui-même métabolisé. Il est connu aussi pour ses diverses actions : sur la motricité digestive et biliaire (cholagogue), lipotrope, diurétique et nutrophile (Kutscher, 1948 ; Berlow E., Barth R. H., Snow J. E., 1958).

— Chez l'adulte : 1/2 à 3 sachets à prendre par jour avant les repas, dissous dans un demi-verre d'eau tiède de préférence.

— Chez l'enfant, qui accepte particulièrement bien l'Auxinutril, chaque prise comportera, selon l'âge, 1/4, 1/3, 1/2 sachet (le sachet correspondant à une cuillérée à café.)

4° L'action protectrice de "

a) la méthionine sur la cellule hépatique, semble indiscutable sur le plan expérimental. Sur le plan pratique, les statistiques de Wilson (1945), d'Higgins (1945), de Brander (1952) ne montrent pas de différence significative après traitement par la méthionine.

Les résultats obtenus par les facteurs lipotropes (choline, inositol) sont assez controversés. Nous avons vu qu'il n'existe pas d'infiltration graisseuse de l'hépatite ictérigène. Il semblerait donc que leur emploi soit superflu.

b) L'hépatothérapie : sous forme d'extrait de foie concentré ou lyophilisé à dose équivalent à 100 g ou 250 g ou même 500 g de foie frais, selon le stade évolutif, en intra-musculaire ou intra-veineuse. L'hépatothérapie paraît très utile, en particulier, elle exercerait une action favorable sur l'état général et sur la diurèse.

c) La vitaminothérapie : on sait que *la vitamine B 12 - 1.000* joue un rôle important dans le métabolisme et la synthèse des nucléo-protéines, d'où son intérêt dans la récupuration cellulaire. (Travaux de Campsell et Pruit). Une piqûre intra-musculaire par jour ; actuellement, il y a l'association extrait de foie-vitamine B12 qui évite la multiplication des injections.

La vitamine C par son action anti-infectieuse, stimulant des cellules, anti-toxique, a son indication dans les hépatites virales : 500 mg par jour.

La vitamine K (50 mg par jour) est très utile pour éviter les complications d'hémorragie, car ces malades ont un taux de prothrombine très bas en général.

Les complexes vitaminiques B trouvent aussi leur emploi dans les hépatites ictérigènes prolongées, dans les formes aggravées surtout.

5° Les antibiotiques

Leur utilisation répond surtout à leur action sur la flore associée que l'on pouvait considérer comme particulièrement responsable, par analogie aux autres virus (exemple : rougeole ou grippe)...

— Les antibiotiques le plus souvent conseillés appartiennent au groupe des cyclines (auréomycine, tétracycline, terramycine). Ils sont dépourvus de toute action directe sur le virus ; Schafer, Farquar J. D., Stockes et Sboron administrèrent par la bouche 2 à 4 g d'auréomycine à des malades atteints d'hépatite épidémique. Un groupe de malades-témoins atteints de la même affection n'en recevait rien. La durée de la maladie fut appréciée grâce aux résultats obtenus par les épreuves fonctionnelles hépatiques répétées à intervalles rapprochés (bilirubinémie, thymol-test, Hanger-cholestérol).

La comparaison des résultats des deux groupes de malades n'a montré aucune différence notable, aussi bien en ce

qui concerne l'évolution biologique que clinique de la maladie. Ces antibiotiques sont bien connus pour leur action nocive sur la flore microbienne intestinale utile et sur la cellule hépatique. On peut se borner à de petites cures courtes et à des doses moyennes ou faibles.

Récemment Chabrol a insisté sur l'intérêt des antibiotiques par leur action sur les germes d'infections secondaires venant par voie ascendante du tractus digestif. Ces antibiotiques provoquent une inhibition du microbisme intestinal et une diminution de la libération des substances toxiques qui résultent de la putréfaction des sels biliaires dans la stase colique et sur lesquelles certains auteurs ont tant insisté dans l'hépatite ictérigène prolongée.

Quant aux autres antibiotiques, le chloramphénicol, l'erythromycine, la carbomycine, la framycine, la spiramycine, ils ne présentent pas d'intérêt particulier.

Actuellement, avec l'emploi des corticoïdes dans l'hépatologie, la plupart des auteurs conseillent une association d'antibiotiques, soit pénicilline ordinaire, ou sous forme retard (celle que nous avons utilisée dans l'observation III), soit les tuberculo-statistiques (streptomycine ou I.N.H.), après avoir pratiqué une radiographie pulmonaire afin de dépister une éventuelle tuberculose pulmonaire.

La vieille Uroformine, par ses propriétés antiseptiques intestinale et urinaire reste utile et sans inconvénient : à raison de 2 cachets de 0,50 g par jour entre les 2 repas.

6° L'hormonothérapie

L'action souvent spectaculaire des dérivés de la cortisone sur l'ictère de l'hépatite virale est bien connue de nos jours. Certains auteurs les ont proposé comme test de diagnostic, en particulier dans les formes prolongées de l'hépatite ictérigène et bien plus dans les cas difficiles sur lesquels nous avons insisté, où l'on hésite entre une obstruction extra-hépatique et une hépatite cholostatique.

Solem et Olsen, en 1953, codifièrent un test à l'A.C.T.H. Il paraît plus commode, comme le fait Summerskill, d'utiliser la delta-cortisone ou son dérivé voisin. L'action favorable de ces hormones semble expliquée par :

— leur action anti-inflammatoire, antiphlogistique sur l'œdème périportal ;

— leur effet inhibiteur sur la fibroblastogenèse prévenant ainsi l'évolution vers la sclérose ;

— leur stimulation de la néoglycogénèse.

Sur le plan clinique : la corticothérapie amène rapidement une disparition de l'ictère, et une reprise de l'état général en excitant l'appétit, avec disparition de l'anorexie et de l'asthénie.

Sur le plan biologique : la bilirubinémie s'abaisse rapidement, mais les réactions de floculation ne sont que peu modifiées ; d'ailleurs, ces auteurs ci-dessus nommés considéraient ces diminution rapides et régulières de la bilirubinémie de 10 % au moins par jour comme un test positif en faveur d'une hépatite ; au cinquième jour, l'abaissement doit être de 50 % minimum. Il est inutile de prolonger ce test, sauf, bien entendu, dans un but thérapeutique, si le diagnostic d'hépatite est confirmé.

Il faut instituer un régime déchloruré avec l'administration de ces hormones, car elles provoquent une rétention hydrosodée qui s'ajoute à la rétention hydrique propre aux hépatites, et une fuite du potassium, auquel cas on ajoute au traitement du chlorure de potassium sous forme de dragées.

Elles ne semblent pas avoir une action préventive directe sur le virus, car dans des cas, un traitement préalable prolongé et intense par les corticoïdes n'a pas empêché l'apparition d'une hépatite ictérigène provoquée par des injections de plasma.

L'inocuité du traitement est reconnue par la majorité des auteurs, les incidents sont assez rares (P. Mainguet, J. Caroli et Olmer J. et Cazanova P.).

Les rechutes se voient dans des cas où la thérapeutique a été trop tempérée, il faut d'assez fortes doses (30 et 40 mg par exemple de Cortancyl chez l'adulte et la moitié de la dose chez l'enfant).

Les ulcérations gastriques : les cas sont rares. On peut associer un traitement anti-ulcéreux préventif au traitement corticoïde.

Les complications infectieuses ; nous en avons parlé, la corticothérapie se fait toujours sous couvert d'antibiotiques (cas du tuberculeux : association de tuberculo-statiques).

Diabète et troubles endocriniens ; on peut observer une glycosurie au cours du traitement par les corticoïdes, naturellement, il faut suspendre ou réduire les doses en surveillant la glycosurie.

Troubles psychiques et tendance aux thromboses et aux embolies : des cas rares ont été sginalés, 1 cas sur 1.000 (statistiques de Caroli J. et P. Mainguet).

Hypertension : aucune observation n'a été relevée dans le traitement de l'hépatite ictérigène prolongée.

Tubages et cholécystostomie

Depuis l'avènement des corticoïdes, la conduite à tenir généralement admise se résume : après un traitement de 20 à 25 jours, si la crise urinaire n'est pas apparue et si l'ictère n'ayant pas cédé au traitement, il devient préférable de recourir aux tubages duodénaux répétés avec épreuve de Meltzer-Lyon (au sulfate de magnésie ou à l'Auxinutril) ou à la cholécystostomie suivie de drainage transvésiculaire.

Une mention particulière pour des *formes prolongées cirrhogènes* : deux médicaitons semblent alors particulièrement intéressantes (en plus, naturellement, des prescriptions classiques dans tout ictère catarrhal) : auréomycine et la corticothérapie.

— *L'auréomycine.* Son mode d'action n'est pas bien élucidé. Elle se prescrit en général en perfusion intraveineuse de 500 mg à 1 g par jour — par série plus ou moins prolongée. — Selon certains auteurs, cet antibiotique limiterait dans une certaine mesure le processus cirrhogène et permettrait même la guérison.

— *La corticothérapie.* Par ses actions anti-scléreuses (voir plus haut), l'A.C.T.H. est prescrit en perfusion lente dans du soluté glucosé isotonique, 20 mg pendant 5 jours, puis 10 mg pendant 5 jours, puis 5 mg jusqu'au déjaunissement.

La méta-cortandracine s'utilise aux doses de 40 à 60 mg par jour.

— *Les formes évoluant vers l'aspect d'ictère grave :* on ajoute au traitement précédent, l'apport thérapeutique le plus récent : l'acide glutamique, mais dans ces cas il y a intérêt à frapper fort, par des perfusions à l'auréomycine (1 g, voire même 1,50 g par jour).

La cortisone sous forme intra-veineuse ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone de 25 mg à 100 mg par jour, selon la gravité du cas, pour une dose quotidienne totale de 250 mg chez l'adulte.

Pour l'enfant, 25 mg par jour en deux injections, et le nourrisson la moitié de la dose.

La durée du traitement sera courte : chez l'adulte, toutes les 4 heures ou 8 heures, puis toutes les 12 heures. Chez l'enfant et le nourrisson, toutes les 12 heures jusqu'à 2-3 injections au maximum.

— *L'acide glutamique* (ou plus exactement ses sels calcique, magnésien ou sodique) doit être mis en œuvre dès le début des premiers troubles neurologiques en perfusion intra-veineuse : 20 à 40 g par jour.

La vitaminothérapie intense.

Plasma. Hydrolysat de protéine intra-veineux.

Perfusion de soluté glucosé, de solution de Levulose. Equilibration hydro-électrolytique.

En résumé : aidée par une thérapeutique conforme aux données étiologiques, clinique, pathogénique, anatomopathologique : l'hépatite ictérigène prolongée, avec la corticothérapie, sous couvert d'antibiotiques, d'adjuvants, tel que l'Auxinutril, ou les médications classiques, doit évoluer favorablement vers la guérison.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

Observation 1

C... Claudie, âgée de 2 ans ½

(Communiquée par Monsieur le Docteur Floutard, que nous remercions chaleureusement)

Entre dans le Service le 23-5-1956 et sort du Service le 12-7-1956.

Motif d'hospitalisation : Asthénie, anorexie, mauvais état général.

Poids à l'entrée : 12 kg 400.

Ictère infectieux : température à 39°5.

Antécédents : Rien à signaler de particulier.

— Croissance normale.

— Simplement des rhinopharyngites banales.

— Pas de vaccination. Pas de transfusion.

Histoire de la maladie :

— Depuis deux jours : perte de l'appétit. Ballonnement, température légère.

— Asthénie. Nausées.

— Coloration de la peau.

— Température s'élevant à 39°5 par la suite.

Examen à l'entrée : Malade abattue, hyperthermie : 39°5, téguments, conjonctives colorés en jaune franc.

Troubles digestifs : Ballonnement abdominal, tympanisme. Pas de vomissements.

— Pas de douleur.

— Décoloration des selles : couleur mastic.

— Urines colorées en brun acajou (oligurie).

— La région hépatique est normale, la zone de matité également.

— La rate légèrement percutable.

Rien à signaler par ailleurs, en particulier au point de vue cardiaque, pulmonaire, nerveux, oto-rhino-laryngologie.

Traitement institué et examens pratiqués à ce moment-là

1° *Examens pratiqués :*

Urines : rien à signaler.

Formule sanguine : numération globulaire ; légère anémie : G.R. 3.250.000 ; G.B. 7.100.

T. Hb. : 80 %. — V.G. : 1,04 %.

Urée : 0,22 g ‰.

La recherche des spirochètes d'Inada et Ido négative dans les urines.

Le 29-5-1956 :

Traces d'albumine dans les urines. Présence de sels et de pigments biliaires. Pas de spirochètes. Cytologie normale.

Cuti négative, intradermo négative.

Tests hépatiques : Mac-Lagan : 40 unités Vernes ;
Gros : 1,8.

— Taux de Prothrombine : 60 %.
— Cholestérol : 1,60.
— Glycémie : 0,80.
— Bilirubinémie : 30 mg.

2° *Traitement institué.*

— Régime.
— Pénicilline. Tifomycine. Gamma-globulines.
— Hépagyl. Hépacholine.

Evolution vers le 5-6-1956 :

— Atténuation légère de l'ictère, mais persistance de la température qui est oscillante.

— Apparition de l'hépatomégalie et de la matité, le foie déborde de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal.

Le 13-6-1956. — La matité splénique est plus nette.

1° *Les différents examens* montrent la présence de sels et pigments biliaires en abondance dans les urines.

— Les tests hépatiques sont plus perturbés.
— Les séro-diagnostics de : T.A.B. — Malte — Spirochétose ictéro-hémorragique sont négatifs.
— L'hémoculture est négative.
— La recherche de l'hématozoaire du paludisme est négative.

— Nouvelle formule sanguine :

G.R. : 3.800.000 V.G. : 0,95 %
G.B. : 11.200 Polynucléaires : 74 %
Hb : 72 %

2° *Nouveau traitement.*

Arrêt de la pénicilline qui est remplacée par la tétracycline et de néomycine. Adjonction d'ultra-levure, de cortine et de méthionine B 12.

Le 18-6-1956.

1° *Nouvel examen.* La température est persistante et oscillante.

Protéine totale : 78 g %. Sérine : 50 g.

Globuline : 38 g. Rapport $\frac{S}{G} = 1{,}78$.

— Hémoculture négative.
— Urines : rien à signaler. Sels et pigments + +.
— Séro-diagnostics : ictéro hémorragique, grippo-typhoso, canicola, tous négatifs.
— Recherche parasitologique dans les selles (négative). (Selles bien moulées et décolorées).
— Coproculture : pas de salmonella, ni de shigella. Flore microbienne à colibacilles dominants.

L'examen clinique à cette période est négatif.

L'ictère a régressé, seulement persistent une hépatomégalie plus ou moins douloureuse et une splénomégalie percutable.

2° Poursuite du traitement avec adjonction de didro-bipénicilline.

Le 25-6-1956.

Examens :

— Urines : traces légères d'albumine
sels biliaires + + +
pigments + + +

Par ailleurs, rien à signaler.

— Formule sanguine : G.R. : 3.900.000
G.B. : 15.200
Hb : 78 %

Bilirubinémie : 72 mg ‰

— Les tests hépatiques restent toujours perturbés.

Le traitement est poursuivi avec les cholagogues ; les acides aminés hépato-protecteurs.

L'état général semble s'améliorer. L'anorexie fait place à l'appétit.

Le poids augmente après une perte de 1 kg.

Cependant : le foie augmente de volume, la rate est percutable, les urines sont colorées et les selles se recolorent petit à petit.

Le 3-7-1956.

Les examens montrent :

— Urée : 0,36 g ‰.

— Cholestérol : 1,80 g.

— Bilirubinémie : 52 mg.

— Tests hépatiques : Mac-Lagan : 30 U.V. — Gros : 1,8.

— L'électrophorèse n'a pas été pratiquée.

— Urines : présence encore de sels et pigments biliaires.

— L'évolution clinique se fait favorablement vers la guérison, puisque l'enfant déjaunit complètement, les selles se recolorent, les urines deviennent claires. Le foie diminue de volume et la rate de même.

Le 9-7-1956.

De nouveaux examens confirment cette guérison.

Seulement, les tests hépathiques persistent à être légèrement perturbés.

Le poids à augmenté.

L'enfant est confié à ses parents, mais soumis à un régime un peu élargi, sans toutefois : la graisse cuite, la charcuterie...

— En continuant les acides aminés hépato-protecteurs : Méthionine B 12 — Extraits hépatiques buvables — Vitaminothérapie.

L'enfant est revu deux mois après, en excellent état général. Un bilan n'a pu être pratiqué pour des raisons familiales.

Pourtant, nous pouvons conclure : moyennant un traitement bien suivi, un contrôle biologique régulier, nous pouvons éviter l'évolution de l'hépatite ictérigène prolongée — dont l'hépatomégalie et les signes biologiques perturbés s'accentuent — en une phase aiguë grave ou en

une cirrhose méta-ictérique. Nous avons constaté que l'évolution clinique favorable est toujours plus rapide que l'évolution biologique, d'où la nécessité de surveillance de ces sujets pendant un temps assez long.

Observation 2

Bernard R..., âgé de 13 ans, de Saint-Girons

(Aimablement communiqué
par Monsieur le Docteur Dalous,
que nous remercions bien vivement)

Antécédents : Rien à signaler.

— Développement staturo-pondéral normal.
— Activités physique et scolaire normales.
— A noter simplement des maladies infectieuses banales (rougeole et oreillons).
— En 1953, opéré des amygdales et végétations pour rhino-pharyngites à répétition.
— Vaccinations classiques et anti-poliomyélitique.
— Cuti négative.

Histoire de la maladie.

— Fin juillet 1959, apparition d'un ictère infectieux avec légère température — Asthénie — Anorexie — Coloration des urines — Décoloration des selles.

— *Evolution* rapide en dix jours avec coloration des muqueuses et des téguments.

Traitement : Terramycine pendant 2 à 3 jours. — Uroformine. — Méthionine.

— L'évolution est normale : rémission des symptômes. Pas d'examens paracliniques.
En principe, rien ne se passe durant le mois d'août et la première moitié de septembre 1959.

— *Dans la deuxième moitié de septembre :*
Asthénie — Anorexie — Légère température — Coloration assez foncée des urines — Pas d'ictère apparent.
A ce moment-là, les examens paracliniques sont pratiqués et montrent :

Le 10-10-1959 :

Mac-Lagan : 97 U.V. Urobilinurie : + + +
Gros : 1,4 Bilirubine total : 26 mg.

Formule : Numération sanguine :

G.R. : 4.200.000 Lympho. : 42
G.B. : 6.000 Moyen. Mono. : 8
P.N. : 37 Mono. : 5
P.E. : 8

Traitement pendant le mois d'octobre.

— Tétracycline : 1 g pendant 15 jours.
— Méthionine et Vitamine B 12.
— Cortancyl à faible dose : 1 mg par jour, puis 5 mg pendant 15 jours.

Le Docteur D... le voit pour la première fois le 4 novembre, parce que le 20 octobre 1959 les résultats des examens étaient les suivants :

Le Mac-Lagan : 90 U.V.
Gros : 1,8.
Bilirubine totale : 6 mg.

Mauvais état général.
Poids total : 37 kg.
T.A. 11,5/8,5.

Cependant l'examen clinique est négatif, seulement une hépatomégalie légèrement douloureuse.

Traitement institué à ce moment-là.

— Augmentation des doses de cortancyl ; traitement d'attaque : 35 *mg* par jour (1 mg par kg de poids) et diminution par palier de 5 mg tous les 5 jours.
— Arrêt des traitements début décembre 1959.

Nouvel examen

Examen clinique négatif, le foie a légèrement diminué de volume. Poids : 39 kg.

— Le début du traitement au cortancyl a montré une amélioration biologique transitoire, puisque :

le Mac-Lagan a baissé : 63 U. V.
mais le 5-12-1959 le Mac-Lagan remonte à 86 U.V.

Poursuite du traitement au *cortancyl* : 20 mg par jour et hexacycline : 0,75 mg par jour.

et le 23-12-1959 nous avons :

Mac Lagan : 71 U.V.	*Electrophorèse*
Gros : 1,8	Albumine : 47,7
Hanger : + + +	Globuline $\alpha 1$: 3,5
Bilirubine total : 7 mg.	Globuline $\alpha 2$: 9,4
Urobilinurie : 0.	Globuline β : 14,5
	Globuline γ : 24,9

Le 30-1 -1959

La vitesse de sédimentation :

1 h : 10 mm.
2 h : 19 mm.

Formule et numération :

G.B. : 10.900	P.N. : 58 %
G.R. : 5.000.000	P.E. : 1 %
Hb : 105 %	Lympho. : 34 %
V.G. : 0,90	Mono. : 7 %

Cholestérol : 2,30 ‰

Temps de Quinck : T : 19'' — M : 20''8

Taux de Prothrombine : 82 %.

Epreuve de la B.S.P. : Injection intra-veineuse de 195 mg de B.S.P.

Pourcentage de rétention : 28 % après 15', moins de 5 % après 45'.

Donc il est normal.

Examen clinique : négatif.

— Hépatomégalie complètement disparue.
Apyrexie complète.
Bon état général en un mot.

Conclusion. — Devant la régression des signes cliniques, on avait simplement à considérer un Mac-Lagan élevé auquel on n'a pas donné une valeur considérable. Le traitement corticoïde et l'hexacycline ont été supprimés, mais cependant on a continué les cholagogues et les acides aminés hépato-protecteurs. L'évolution dernière a été très favorable. Le patient mène une vie normale sans trouble aucun.

Un nouvel examen au mois de mars montre, le 24-3-60 :

Hémogramme :	*Electrophorèse :*
G.R. : 4.800.000	Albumines : 51,5
G.B. : 6.800	Globulines $\alpha 1$: 4
P.N. : 36	Globulines $\alpha 2$: 9,8
P.E. : 6	Globulines β : 12,2
Lympho. : 51	Globulines γ : 22,5
Nono. : 7	

Protides totaux : 72 g ‰.
Mac-Lagan : 19 U. V.
V. S. : 15-38

Nous remarquons au moment du premier traitement une évolution nettement favorable, ce qui incite à négliger les examens paracliniques, mais la rechute au mois d'octobre (syndrome biologique et hépatomégalie) qui pouvait évoluer vers une cirrhose méta-ictérique s'est vue stoppée par une corticothérapie appropriée.

Encore une fois, nous constatons un certain décalage entre l'évolution clinique (nettement bonne) et l'évolution biologique, plus lente à retrouver la normale.

Observation 3

(Recueillie dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Albi, au cours de notre stage)

Le 23 novembre, M. M..., médecin à Carmaux, nous adressait au Service, une fillette, C..., née le 24 janvier 1957, pour ictère ayant apparu dans les premiers jours d'août.

Aucune mesure diététique n'avait été prise, aucun traitement n'avait été pratiqué et c'est à l'occasion d'une visite dans la famille et l'apparition d'autres ictères, en particulier chez le frère de la petite C.., né le 26 septembre 1959, que notre confrère décidait les parents à faire hospitaliser les deux enfants.

D'autres ictères d'allure catarrhale s'étaient manifestés dans l'entourage. La notion d'une petite épidémie localisée d'hépatite ictérigène ne faisait donc aucun doute.

Le petit frère, René, âgé de 2 mois, atteint d'un ictère assez prononcé, de vomissements, de selles diarrhéiques, décolorées et fréquentes, d'une hépato-mégalie modérée, d'une polypnée, d'un état de dénutrition et de déshydratation, présentait à l'entrée :

— une température à 38° ;

— le poids à la naissance était de 3,300 kg et le poids à l'entrée 4 kg ;

— une rhino-pharyngite associée, des tympans suspects, dont la double paracentèse ne ramène pas de pus.

Il fut perfusé avec du soluté glucosé isotonique, additionné d'hémisuccinate d'hydrocortisone, de pénicilline, bécozyme, vitascorbol, il fut réalimenté au moyen de lait Galia écrémé, puis demi-écrémé. L'hydrocortancyl fut administré per os, jusqu'à sa sortie de l'hôpital, à dose dégressive.

L'évolution favorable vers la guérison définitive fut obtenue en une vingtaine de jours. Nous avons pu voir l'enfant quelques mois après, et nous n'avons pas constaté de rechute.

Nous arrivons à l'observation qui nous intéresse, il s'agit de la petite C.., âgée de 3 ans, ayant comme antécédents : rien de particulier, mais étant affectée par son ictère depuis déjà quatre mois ; elle présentait à son entrée à l'hôpital :

— *Des troubles dyspeptiques sérieux :*
nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales.

— *Un état général très médiocre :*
amaigrissement. Poids : 12,300 kg.
Dénutrition marquée, prostration, asthénie, enfant grognon, triste.

— *Une température normale, un pouls ralenti* + +.

— *Une coloration jaune des conjonctives* +.

— *Une coloration jaune foncé des téguments* +.

— *Du prurit, des lésions de grattage.*

— *Une hépatomégalie importante :* foie débordant l'ombilic.

— *Une rate percutable.*

— *Un ventre volumineux.*

— *Des selles dures et décolorées.*

— *Des urines rares, acajou.*

— *Pas d'hémorragie, pas d'ecchymoses.*

L'examen clinique est, par ailleurs, négatif.

Dès son entrée, nous soumettons l'enfant :

— à un régime pauvre en protéines et en graisses, riche en hydrates de carbone, par petits repas répétés,

— et au traitement dit « classique » :
Solution de Bourget, teinture de Boldo, chophytol, méthionine, extrait de foie, vitamines B 12, C, B.
Soluté glucosé isotonique sous-cutané + hyaluronidase.
Petits lavements froids.

Nous dressons un premier bilan (un peu incomplet, mais nous nous en excusons) :

— Cuti et néo-test négatifs.

— Radiographie pulmonaire : rien à signaler.

— Urines
- Albumine : 25 cg.
- ni sucre, ni acétone.
- Cytologie normale.
- Sels et pigments biliaires : présumés abondants.

— Séro-diagnostics : leptospiroses et T.A.B. négatifs.

— Hémogramme sensiblement normal.

— Taux de prothrombine : 68 %.

— Glycémie : 1,07 g.

— Azotémie : 30 cg.

— Bilirubinémie : 50 mg.

— Cholestérolémie : 1,50 g.

— Tests hépatiques de floculation :
Mac-Lagan : 152 U.V.
Hanger franchement positif.
Gros : 1,5 cc.

Le 8 décembre :

La thérapeutique que nous avions prescrite s'avérant absolument inefficace, nous instituons le traitement suivant :

— Hydrocortancyl : 4 comprimés à 5 mg par jour.

— Auxinutril : 1/2 sachet 2 fois par jour.

— Extencilline-bipénicilline : 1.200.000 U par semaine.
— Chlorure de potassium.
Tout en introduisant dans l'alimentation une petite quantité de protéines et de matières grasses (Diétebac).
— Extraits hépatiques, vitamines : B 12, C, A.

Nous assistons :

d'abord :

— à une amélioration, puis à la disparition des troubles dyspeptiques ;
— à la crise urinaire ;
— à une reprise de l'état général ;
puis à une atténuation progressive de l'ictère, du prurit ;
— à la décoloration des urines ;
— à la recoloration des selles ;
— à la régression du volume du foie ;
— à la transformation du psychisme, l'enfant est gaie, joue et devient même bruyante.

En janvier, nous dressons un deuxième bilan.

— Urines : pas d'albumine, pas de sucre, pas d'acétone, pas de sels et de pigments biliaires, cytologie normale.
Hémogramme normal :
— Taux de prothrombine : 80 %.
— Glycémie : 62 cg.
— Azotémie : 25 cg.
— Bilirubinémie : 15 mg.
— Cholestérolémie : 2,30 g.
— Tests hépatiques de floculation :
Mac-Lagan : 59 U.V.
Hanger positif + +.
Gros : 2,7 cc.
— Protides totaux : 76 g.
Albumines : 46 g.
Globulines : 30 g.
Rapport sérines/globulines : 1,5.
— Electrophorèse, des protéines plasmatiques :

Albumine	50,5 %
Globuline α 1	3,2 %
Globuline α 2	10,1 %

Globuline β ..... 13,3 %
Globuline γ ..... 24 %

— Galactosurie provoquée :

1er échantillon : 34,32 g ‰
2e échantillon : 29,41 g ‰
3e échantillon : 3,84 g ‰

En l'absence d'hépatomégalie résiduelle, nous ne pratiquons pas de ponction-biopsie du foie, et la guérison clinique nous paraissant, cinq mois après le début de l'affection, nous confions l'enfant à la famille, en prescrivant quelques mesures diététiques et de cures discontinues d'hydrocortancyl (5 mg par jour) et d'auxinutril... et en pensant que la sortie de l'hôpital et la reprise de la vie familiale constitueraient un excellent test de guérison.

Nous avions cependant demandé à la maman de nous confier à nouveau la petite C... dans les premiers jours de mars.

Nous avons alors constaté :

— Un excellent état général. Poids : 14 kg.
— Conjonctives de couleur normale.
— Urines à peine teintées.
— Selles brunes.
— Foie de volume normal.
— Pas de rate ;

et nous en avons profité pour faire un dernier bilan biologique dont voici les résultats essentiels :

— Absence de sels et pigments biliaires dans les urines.
— Etude de galactosurie provoquée :
concentration encore un peu élevée dans l'urine du galactose :

dans le 1er échantillon : 20 g ‰ pour 62 cc ;
dans le 2e échantillon : 7,7 g ‰ pour 28 cc.

— La bilirubinémie : 8,2 mg ‰, en diminution constante.

— Cholestérol estérifié ... 1,83 g
— Cholestérol total ..... 2,38 g
— Lipides totaux ..... 5,80 g

} chiffres sensiblement normaux

$$\text{Rapport } \frac{E}{T} = 0{,}72.$$

— Tests hépatiques de floculation :

Mac-Lagan : 40 degrés Vernes.
Hanger légèrement positif.
Gros : 3,4 cc.
Kunkel : 20 degrés Vernes.

— Protides totaux : 70 g ‰.

— Rapport sérine/globuline : 1,2.

— Electrophorèse :

Albumine	51,7 %
Globulines α 1	3,2 %
Globulines α 2	9,8 %
Globulines β	15,8 %
Globulines γ	19,5 %

Ne pas s'étonner de ces hyper β et γ globulinémies fréquentes dans les hépatites prolongées.

En résumé, c'est un bilan biologique qui présente encore de très légères perturbations, mais se rapprochant de la normale.

CONCLUSIONS

A la suite de cette étude entreprise dans ce travail sur les hépatites ictérigènes prolongées, nous avons fait ressortir :

— L'aspect clinique bien défini après un examen minutieux où dominent :

  — une durée anormale de l'ictère (plus de trois ou quatre semaines) ;

  — des troubles digestifs et intestinaux, une hépatomégalie à laquelle s'associent presque toujours une splénomégalie et l'apyrexie + + +.

  — Les tests biologiques viennent confirmer le diagnostic :
  Les tests de floculation (Mac-Lagan, Hanger, Gros) sont perturbés.

  — La bilirubinémie est élevée.

  — Le cholestrol en général est bas ou normal.

  — Les phosphatases sont le plus souvent modérément élevées.

  — Les transaminases, dont la recherche n'est pas encore entrée dans la pratique courante, mais qui, selon les auteurs, est un excellent moyen de diagnostic d'hépatite si le taux est franchement élevé et porte sur les transaminases glutamo-pyruviques (signe de nécroses cellulaires hépatiques).

Lorsque ces tests biologiques sont tous positifs de façon concordante, le diagnostic ne souffre pas de discussion. En pratique, cependant, on trouve toujours des cas difficiles où la laparoscopie et la ponction-biopsie trouvent leur application.

— Devant un foie de couleur normale ou plus souvent pâle ou blanchâtre avec une capsulite (épaississement de la capsule de Glisson), on pense à l'hépatite ictérigène, et à ce stade on trouve comme lésion des atteintes cellulaires

centrolobulaires régressives avec une infiltration histiolymphocytaire à maximum périportal plus ou moins étendue.

— Mais un foie de couleur normale avec quelques cicatrices étoilées fait craindre une évolution cirrhogène à son début.

L'examen microscopique par ponction-biopsie est intéressant dans un but pronostic, s'il montre une sclérose jeune, périportale, inflammatoire, un traitement actif institué à ce moment-là peut stopper l'évolution et améliorer le pronostic.

— Si le foie se présente bosselé, nodulaire, avec comme lésion des scléroses extensives et morcelantes, de nombreux pseudo-canalicules biliaires et des nodules de régénération, c'est l'évolution en cirrhose méta-ictérique.

— Un foie petit, jaune, montrant à l'histologie des nécroses centro-lobulaires, des cellules dégénérées, une surcharge adipeuse des cellules près des régions de dégénérescence, indique une atrophie jaune aiguë du foie. Cette atrophie s'accompagne de signes nerveux (torpeur, inconscience, mais avec agitation permanente), d'hémorragies...

Il est indiscutable que l'origine virale est la plus fréquemment observée dans l'hépatite ictérigène prolongée. Les faits d'épidémiologie, les contaminations interhumaines la démontrent amplement.

Au point de vue pathogénique, il y a au début, toujours une phase de septicémie — Caroli insiste sur la recherche de la température au début, et nous nous rallions à son opinion, car nous l'avons retrouvée dans les antécédents de nos observations. — Il y a ensuite une phase de localisation sur la cellule hépatique provoquant l'hépatite.

En ce qui concerne le diagnostic, les deux erreurs à ne pas commettre, sont : la rétention calculeuse et l'ictère des cancéreux (nous en avons assez dit à ce sujet).

Le traitement est axé de nos jours essentiellement sur la *corticothérapie* à dose efficace, qui en est une indication majeure avec une médication d'appoint : les cholérétiques (en particulier l'*Auxinutril*), la vitaminothérapie, l'hépatothérapie.

Si, après 3 semaines, on n'a pas de résultats satisfaisants, on recourt aux tubages duodénaux, ou à la cholécystostomie de drainage.

Dans nos observations II et III, l'évolution de la maladie a été influencée efficacement par la thérapeutique. Il nous paraît intéressant de rappeler à propos des corticoïdes :

— Leur action sur les divers métabolismes, entre autres la stimulation de la néoglycogenèse, l'accentuation du catabolisme protidique.

— Leur action anti-inflammatoire, anti-phlogistique sur l'œdème périportal, la disparition de cette inflammation libèreraient l'obstruction intra hépatique ; ainsi s'expliquerait l'élévation du stercobilinogène fécal et la chute de la bilirubinémie.

Selon les statistiques publiées par M.M. P. Mainguet et P. Caroli (juin 1959, *Semaine des Hôpitaux*) :

La corticothérapie est d'autant plus efficace qu'elle est appliquée précocement (8 à 10 jours après le début de l'ictère).

L'efficacité de cette corticothérapie est beaucoup plus problématique dans les formes prolongées : tel n'a pas été le cas de nos observations où l'évolution a été favorable sans séquelles et c'est une des raisons qui nous détermina à en faire l'objet de notre thèse.

Nous pensons ainsi éviter les fâcheuses évolutions, soit
vers l'atrophie jaune aiguë du foie,
ou vers la cirrhose méta-ictérique.

Nous ajoutons deux mots au sujet de l'Auxinutril ou Méthane-tetra-méthylol ou polyol, par son action métabolique, ses actions sur la motricité digestive et biliaire. cholérétique, lipotrope, diurétique, nutrophile.

Il est un complément utile à la corticothérapie.

Nous concluons dans le même sens que P. Armand (*Semaine des Hôpitaux*, 30-10-1959) qui, dans ses statistiques, nous montre la contribution certaine apportée par l'Auxinutril dans la disparition des troubles dyspeptiques et leurs séquelles, qui sont si fréquentes dans les hépatites ictérigènes prolongées.

Vu : *Le Président*,

Sorel.

Vu : *Le Doyen*,

Lazorthes.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 3 juin 1960.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

Ablard G., Alargan A. et Dry. — Le traitement des hépatites ictérigènes par les hormones cortico-surrénales à propos de 21 observations. *Société médicale de Nancy*, 13 juin 1956.

Abrami. — Ictères infectieux d'origine septicémique. *Thèse* de Paris, 1910.

Albano et Coll. — *Presse Médicale*, Paris, 64 (76), 1956. 1745-8.

Albeaux et Fernet. — Traitement des ictères. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Foie 7016, pages 1-2.

Albeaux-Fernet M. — L'ictère catarrhal, in *Traité de médecine*, Masson, édit., Paris, 1948. 8. 135.

Albeaux-Fernet M., Orabona M.-L. (Mlle) et Romani J. D. — L'exploration fonctionnelle du cortex surrénal au cours des affections hépatiques. *Semaine Hôp. Paris*, 30 novembre 1956. *32*. N° 70. 3.679-3.697.

Albot. — Etude de l'action d'un extrait concentré de foie protéolysé dans le traitement des hépatites ictérigènes. *Sem. Hôp. 34*. 1958. 1364-8.

Albot G. et Bouvrain Y. — L'ictère grave prolongé cirrhogène. *Le Monde Médical*, 1er-15 août 1937, p. 816.

Andreu F. — Traitement de l'hépatite épidémique par la delta-cortisone. *Concours Médical*, 14, 1709, 5 avril 1958., d'après *Arch. Espan. Pédiat.* 40 : 383, janvier-février 1957.

Arden. — Hepatitis in infancy. *Med. J. Australia* (Sydney), *2* (19), 1957, 682-3.

Armand Pierre. — L'Auxinutril dans le traitement de l'hépatite épidémique et de ses séquelles. *Sem. des Hôp. Paris*, n° 40, 30 octobre 1959, pp. 983-991.

Aron E. — Traitement des cholostases intra-hépatiques par la métacortandracine. *Journées médicales de France*, Caen, Juin 1958. Livre des rapports, p. 535.

Baillot P. — L'ictère catarrhal prolongé. *Thèse*, Paris 1928, n° 486.

Bain et coll. — Giant cell. hépatitis associated witf héréditary spherocytosis. *J. Pediat.* (St-Louis), *51* (5), 1957, 549-53.

Bergeron A. et Taravaud J. — Les séquelles dyspeptiques de l'ictère catarrhal. *La Gaz. Méd. de France*, 1er mai 1956, n° 63, pp. 807-813.

Bertrand L. — Sur l'hépatite infectieuse à virus. *Concours Médical*, 33-34 : 3573, 15-22 août 1959.

Billing B. H. et Lathe B. H. — Bilirubin metabolism in jaundice. *Amer. J. Med.* 1958, *24*, III, 121.

Bodansky et coll. — Infectious hépatitis corrélation of clinical and Laboratory finding including serum enzyme, change. *A.M. A.J., Dis. Child* (Chicago), *98*, (2), 1959, 166-86.

Boggs. — Prolonged Jaundice in facy produced by néonatal hépatitis. *Q. Bull. Northwest. Univ. M. school* (Chicago), *31*, (1), 1957.

Boquien Y. — La Deltacortisone en Pathologie digestive. *Ouest-Médical*, 4 : 106, 25 février 1958.

Bricout F. — Quels diagnostics évoquer devant un ictère néonatale. *En bref*, n° de février 1959, p. 25.

Cachera et Darnis F. — *Comment traiter l'ictère infectieux ?* Flammarion, édit., Paris, 1956.

Cachera R. — Traitement de l'hépatite épidémique. *Sem. des Hôp. de Paris*, 2 avril 1955, 31, n° 21, 1211-1216.

Cachin M. — L'hépatite épidémique et ses séquelles. *Sem. Hôp. de Paris*, 30, IX, 1949, *25*, n° 72, 2948-2957.

Cachin N. et Heurtematte J. — L'ictère catarrhal. *Sciences Méd. pratiq.* 1953, 28, n° 4, 165-173.

Cachin M. et Pergola F. — Les étapes du diagnostic dans les ictères prolongés. *La rev. du Praticien*, 1960, 11 mars, tome 10, n° 8, p. 851-864.

Camelin A., Vailhe J., Benazet F., Vigne J. et Gaubert Y. — Hépatites ictérigènes à forme prolongée, cholostatiques. Action d'un traitement cholérétique de synthèse endoveineux et oral. *Lyon Méd.*, 25 décembre 1955, 194, n° *52*, p. 543-552.

Campsrell et Pruit. — La vitamine B 12 dans le traitement des hépatites à virus. Traduction par la *Semaine des Hôp.* N° 92, p. 3751, 14, 12, 1952.

Capps R. B. et coll. — L'hépatite ictérigène chez le nourrisson et les jeunes enfants. *Am. J. Dis Child. Juin* 1955, 89. 406-701-716, 7 figures.

Caroli J., Paraf A. et Zervoyannis S. — Formes cholostatiques cures des hépatites ictérigènes. *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 25 novembre 1953, *73*, n° 11, 929-963.

Cathala J.-M., Bolgert et R. Walher. — Sur l'origine pancréatique dans certains ictères prolongés avec hépatomégalie chez l'enfant. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 septembre 1940.

Cattan R. — Le traitement des hépatites à virus par la cortisone et l'A.C.T.H. *Semaine thérapeutique*, 1956, n° 32, pages 12 à 14.

Cattan R. — Les hépatites à virus. *Cahiers du Collège de Médecine des Hôp. de Paris*, I. 1 : 5, 1960.

Cattan R., Pariente P., Cattan A. — Traitement de la cholastase intra-hépatique. Journées des gastro-entérologues français, Paris, 28 octobre 1957. *Arch. Mal. App. Dig. et Mal. Nutrit.* 9 bis ; 329, 1957.

Chabanon N. (Mme). — Les hépatites ictérigènes et œdémateuses bénignes. *Thèse* Lyon, 1948, 81 pages.

CHABROL E. — Conception actuelle des ictères graves et leur traitement. *Revue du Praticien*, 11 juillet 1955, 5, n° 20, 2075-2087.

CHABROL E. — L'avenir hépatique des ictères infectieux. *Bull. Ac. Méd.* T. 127, 1943, pp. 492-495.

CHABROL, ALBOT et BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, n° 3.

CHABROL, SAUET et TETREAN. — L'ictère épidémique à rechute. *Presse médicale*, 15-7-1943, pp. 474 à 475.

CHABROL E., FALLOT P. et LAPRESLE C. — *Les cirrhoses méta-ictériques. Bull. Acad. Méd.* 8-15 juin 1948, n°s 21-22, 379-384 (bibliographie).

CHABROL E. — L'ictère épidémique et ses séquelles. Etude clinique et pathogénique. *Bull. Ass. étude phys.-path. foie-nutrition*, 1946, 11 juillet 1955, n° 2.

CHAPTAL J., JEAN R. et al. — Les hépatites ictérigènes du nouveau-né et du nourrisson. A propos de 40 observations. *Pediatrie*, 1959, *14*, n° 8, 821-836, 14 fig.

CHERBUY J. — Peut-on affirmer la supériorité de la Métacortandracine dans le traitement de l'hépatite ictèrigène ? *Thèse* Paris, 1958, n° 360, 25 pages.

CHIRAY-ALBOT. — L'étude des concentrations galactosuriques dans le diagnostic des ictères cholostatiques. *Presse Médicale*, n° 82), 10 octobre 1936.

CHIRAY, ALBOT et BOSQUET. — L'ictère catarrhal prolongé. (*Arch. Mal. app. digestif*, 1934). T. 24, n° 9, pp. 905-951.

CHIRAY, ALBOT et BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22 janvier 1937, pp. 89-96, 4 figures.

COLLESSON L., RAVBER G., GROSDIDIER J. et SOMMELET J. — Les hépatites ictérigènes avec cholostases d'allure obstructive. (Difficultés du diagnostic). *Rev. Méd.-Chi. Foie, Rate et Pancréas*, 1956, *31*, n° 3, 55-57.

COLLOMB et LAURENT. — Troubles mentaux secondaires à une hépatite ictérigène. *Ann. méd. psychol.* (Paris, *116*, *2* (5), 1958, 1020-2.

COLSON J. A. — La place de la métacortandracine dans le traitement de l'hépatite ictérigène. *La Presse méd.*, n° 85, du 23-11-1957, p. 1903.

CREYX, LENG-LEVIS J., DAVID-CHAUSSE J. et ACHILLE F. — Trois cas d'ictères cirrhogènes. *J. méd. Bordeaux*, mars 1953, *130*, n° 3, 482-488 (bibliogr.).

CRISMER R. et LAMBERMONT J. — La cirrhose méta-ictérique. Description clinique basée sur l'étude de l'observation personnelle. *Acta Gastro-entérol. belg.* Février 1955, *18*, n° 2, 114-151, 5 fig. (bibliographie).

Dastamaltchi Rosa. — Hépatite virale avec purpura-thrombopénique. *Thèse* Paris, 1959, n° 96, p. 34.

Demeulenaere L. et Wieme R. — Les transaminases glutamo-oxalo-acétique et pyruvique dans la cholostase intra-hépatique. *Arch. Mal. App. digest.* Décembre 1957, *46*, n° 12, pp. 1329-1333.

Di Pierro. — Su due casi di epatite itterigena in lattanti già affeti da ittero grave con incompatibilità materno-fetale. *Riv. clin. Pediat.* (Firense), *57* (3), 1956, 605-7.

Doguet et Mahieux. — A propos de la cortisonothérapie dans les états inflammatoires hépatiques. *Acta. Gastro-entér. bel.* (Bruxelles), *21* (12), 1958, 773-84.

Drake M. — L'hépatite ictérigène épidémique chez le nourrisson et chez l'enfant. *Méd. clin. North-America.* Nov. 1952, *36*, n° 6, 1637-1647.

Driscoll S. G. et Yi-Yung-Hsia D. — Le développement des systèmes d'enzymes durant la première enfance. *Pédiatrics.* Octobre 1958, *22*, n° 4, (supplément 10), pp. 785-845.

Dupuy R. — Les ictères catarrhaux. *Thèse* Paris, 1939, n° 150.

Estève J. et Zervoyallis S. — Action de la cortisone sur les structures de la cellule hépatique. *Presse médicale*, 20 février 1952, 60, n° 12, pp. 248-249.

Fauvert R. et Hartmann L. — L'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères infectieux. *Rev. Prat.* 11 juillet 1955, *5*, n° 20, 2083-2095.

Faye C. M. — Hépatites virales. Formes cliniques et traitement. *Gazette des Hôp.* 4 : 149, 10 février 1960.

Fiessinger N., Gaultier M. et Bastin R. — Ictère cirrhogène ou cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, n^{os} 1-2-3-4, 40-41.

Gadrat. — *Thérapeutique, cours polycopié*, 1955. App. digestif et glandes annexes.

Germain A., André L. et Marty J. — Cirrhose hypertrophique méta-ictérique avec troubles importants du métbolisme lipidique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, *64*, n^{os} 20, 21, 613-617.

Giraud G., Cazal P. et al. — La transformation cirrhogène d'une hépatite infectieuse suivie d'une ponction-biopsie du foie. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2-9 déc. 1949, *65*, n^{os} 30-31, 1310-1313 (bibliogr.).

Goldgraber et Kirsner. — The use of adrenal stéroïds in subacute and chronic cholangiolitic hepatitis, a clinicopathologique correlation. *A.M.A. Arch. int. M.* (Chicago), *103* (3), 1959, 354-68.

Goldgraber M. B., J. B. Kirsmer. — Corticotrohin and adrenal steroïds in liver diseases. *Arch. intern. méd.* 104. 3 : 469, septembre 1959.

GUGGIARI-REMONDINR A. (Mme). — Contribution à l'étude des hépatites cirrhogènes en milieu africain. *Thèse* Paris, 1955, n° 587, 59 pages.

HARTMANN Lucien. — Convalescence des hépatites viraux. *Revue du Praticien*. T. 7, n° 7, 1er mars 1957, p. 717.

HEURTEMATTE A. et CABITTE M. — Cirrhose de Mossé-Marchant-Mallory chez un enfant de trois ans.
Malldory chez un enfant de trois ans. *Pediatrie*, 1953, n° 1, *8*, 126-128.

JEUNE et coll. — Les doses massives de cortisone dans le traitement des ictères graves, à propos de deux cas guéris. *Pediatrie* (Lyon), *12* (8), 1957, 946-54.

KHODYKIN. — The efficacy of a diet enriched with lipotropic factors vitamin C and vitamin B complex in patients with chronic hépatitis. *Vop. Pitan* (Moskva), *17*, (2), 1958, 19-29.

KIRCHMAIR. — Die hepatitis epidemica im Kindesalter und ihre Behandlung mit hohen, Dosen Ascorbinsäure. *Deut. Gesundhwes.* (Berlin), *12*, (50), 1957, 1525-36.

KORANYI. — Thérapy and care of children in hepatitis past the acute stage. *O.R.V. hetil* (Budapest), *98*, (27), 1957, 733-6.

KOVES, GOLDSTEIN S. et ROBLEWSKI F. — La mesure de l'activité des transaminases sériques adjuvants du diagnostic différentiel dans la période néo-natale. *Pediatrics*. Oct. 1957, *20*, n° 4, pp. 590 à 600, (4 tabl., 4 fig. bibliogr.).

LAMY M., JAMMET M.-L. et AUSSANAIRE M. — Les cirrhoses méta-ictériques chez l'enfant. *Rev. Internat. hépat.* 1955, *5*, n° 8, 1235-1241 (bibliogr.).

LAST. — The treatment of active chronic infectious hepatitis with A.C.T.H. (Corticotrophin) and cortisone. *Med. J. Australia*, 44 (Sydney), *1*, (20), 1957, 672-6.

LEAO et BRANDAO. — Hepatitis in newborn infants, with transformations of the parenchyma in multinuclear giant cells. *Pediat. Prat.* (Sao-Paulo), *28*, (11), 1957, 485-96.

LEBON J., CLAUDE R. et FOURRIER A. — Cirrhose méta-ictérique. *Algérie méd.* Juillet 1959, 58, n° 7, 593-595.

LEGRE M. et ALLIGNOL J. M. — Les ictères. *Sud Médical et chirurgigal*, 2. 452 : 8216, 31 décembre 1959.

LEIBOWITZ. — Hospital.précautions against spread of acute viral hepatitis. *J. Am. M. Ass.* (Chicago), 167, (12), 1958, 1474-6.

LOEPEZ M. — *Hépatites rares*. Paris, Masson, 1946. 133-165.

LEMAIRE A. et COTTET J. — Thérapeutique des ictères dits par hépatite. *E.M.-C. Thérapeutique*. P. 25.600_1-25.600_6.

MAINGUET et CAROLI. — Etude du déblocage des hépatites ictérigènes par la delta-hydrocortisone, confrontation avec le déblocage chirurgical des ictères mécaniques. *Arch. Mal. app. digest.* (Paris), *46*, (10), 1957, 936-60.

MARTIN E. — Le traitement des hépatites chroniques et des cirrhoses du foie. *Schweis. Apotheker-Zeitung*. 96, 653-667 (1958).

MARTONI. — L'hépatite du nourrisson. Considérations sur les cas étudiés à la clinique pédiatrique de Bologne. *Pediatrie* (Lyon), *14*, (2), 1959, 203-6.

MARTONI et MUSIANI. — La détermination des transaminases chez l'enfant bien portant et chez l'enfant atteint d'hépatite avec ictère. *Pediatrie* (Lyon), *14*, (3), 1959, 311-3.

MINICONI. — La corticothérapie des maladies du foie. *Algérie médicale*. Février 1957. Volume 61, pp. 247-257.

MIQUEL. — Recherches biologiques et cliniques sur les amino-acides en pathologie infantile (rachitisme) (et hépatites). *Montpellier méd. 52*, (4), 1957, 343-92.

MOLNARD S. — Data on clinical manifestation of infantile hepatitis based on 50 cases. *Gyermekgyogyaszat* (Budapest), *8*, (7-8), 1957, 228-34.

MOUY A. — Colloque sur les ictères du nourrisson. *Concours médical*, 28 : 3361, 12 juillet 1958.

NAFFRECHOUX G. — Place de la métacortandracine dans le traitement de l'hépatite ictérigène. *Thèse* Paris, 1957, n° 942.

NURIT Y. — Un cas de cirrhose méta-ictérique, type Mossé-Marchant-Mallory. *Thèse* Paris. Juin 1956, n° 620, 71 pages.

OLMER J. et CASANOVA P. — La cirrhose de Mossé-Marchant et Mallory. *Sem. Hôp. Paris*, 22 mars 1950, *26*, n° 22, 993-997.

PAOLAGGI. — Foie et voies biliaires. *Vie méd.* (Paris), *40*, (hors séries), 1959, 37-8 passim.

PASTEUR VALLERY-RADOT, Jean HAMBURGER et François LHERMITTE. — *Pathologie médicale*. Tome 1. Foie, pp. 546-559, 3e édition. (Flammarion, édit.).

PIN J. — Contribution à l'étude de l'ictère grave d'étiologie virale chez l'enfant. *Thèse* Lyon, 1958, résumée dans *Lyon Médical*, 26 : 985, 29 juin 1958.

PONPONIO N. et PONTORIERIE. — Hépatites infectieuses de l'enfance. *Minerva : Pédiatrie*, 4 février 1956, *8*, n° 5, pp. 102-105.

POPPER H. — L'évolution de l'hépatite en cirrhose. *Am. J. Dig. Dis.*, août 1957, 2, n° F, pp. 397-404.

POPPER H. — Transformation de l'hépatite en cirrhose. *Rev. inter. nat. Hépat.* 1958 ; *8*, n° 3, pp. 183-193, 12 figures.

ROBERT F., NORRIS et coll. — Persistance of anormal hepatic-test in carriere of viral hepatitis. *J.A.M.A.*, vol. 160, n° 13, 31 mars 1956, p. 1118.

RODERICK, MURRAY et coll. — Effect of. U. V. radiation on the infectivity of icterogenic plasma. *J.A.M.A.*, vol. 157, n° 1, 1-1, 1955, p. 8.

ROSKAM J. et VAN-CAUWENBERGE H. — Ictère grave et cortisone. *Acta. clinica Belgica*. Septembre-octobre 1953, 8, n° 5, 317, 523.

RUHLMANN P.J.V. — Les ictères cirrhogènes, leur complexité étiologique étudiée à propos d'une observation clinique. *Thèse*, Paris, 1951, n° 572, 62 pages.

SALADIN-VELLEZ M E. — Contribution à l'étude des hépatites primitives ictériques et cirrhogènes. *Thèse Méd.* Paris, 1946 (Maloine).

SARROUY Ch. et CLAUSS J. — Les hépatites à virus de l'enfant. *Algérie médicale*, 63. 6 : 557. juin 1959.

SBOROV V. M., GIGE S. B., PLOUGH G. et MANDEL W. — Le traitement par l'A.C.T.H. de l'hépatite à virus. *J. Lab. Clini. médi. Journal*, 1954, 43, n° 1, pages 48-69.

SPOSITO et SCARLINI. — Terapia cortisonica della epatite virale. *Clin. ter.* (Roma), *15* ,(2), 1958, 105-12.

STOKES J. — Hépatites ictérigènes chez l'enfant. *Act. Paed.* Oct 1954, 43, suppl. 100, 624-632 (Bibliogr.).

STRAVE U. — Transaminases et ferments glycolytiques dans le sérum du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. *Zichr. Kinderh.* 2 sept. 1958, 81, n° 4, pp. 472 à 480 (Bibliogr.).

TEDESCHI. — Su un caso di nevrasite ed un caso di epatite post-vacciniche. *Acta med. Ital. mal. infett.* (Napoli), *12*, (12), 1957, 418-20.

TURPIN et DARNIS. — Evolution curable sous corticothérapie de l'hépatite virale cirrhogène, contrôle en microscopie optique et électronique. *Sem. Hôp. Paris, 33*, (68-11), 1957, 3992, 8 p.

VAN DEN HOEDEN. — Hépatites ictérigènes évoluant vers la cirrhose. *Rev. belge des Sciences Médicales.* T. X, 6 septembre 1945

VERMEIL Guy. — Indications, règles d'emploi et accidents de la corticothérapie chez l'enfant. *Médecine infantile.* 7 : 59, août-septembre 1959.

VIATTEL M. — Traitement des hépatites ictérigènes de l'enfance. *Pédiat.* 1955, 10, n° 1, 107-113.

VIVANCO. — Report of a case of infectious hepatitis acquired in utero by transplacental contamination. *Medecina* (Mexico), *39*, (822), 1959, 259-65.

WALL GREEN. — Hépatites par inoculation chez l'enfant. *Acta med. Scand.* 1936, 1950, 138. Suppl. 246-251-255. (Bibliogr.).

WILLEMIN-CLOG L. et DUBOIS M. — Ictères du nouveau-né et du nourrisson. *Encycl. méd. chiur. pédiatrie,* fascicule 4.060, B, 10 (11-1958).

WILLEMIN-CLOG L. et DUBOIS M. — Cirrhoses du nourrisson et du nouveau-né. *Encycl. méd.-chir. Pediatrie,* fascicule 4.060, C, 10 (9-1959).

WOLF, Mlle MERLE D'AUBIGNÉ. — La cholostase intra-hépatique chronique chez l'enfant. 10-7-1959. *Thèse* Paris, 1959, *837.*

WOOLEY P. B. — Syndrome de Mossé (polycythémie + cirrhose hépatique). *Gastro-entérologie,* juillet 1952, 21, n° 3, 444-447, 1 courbe (Bibiliogr.).

ALBI. Imprimerie-Reliure des Orphelins-Apprentis. 1960